



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

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No. 4
"LUIS CASTELAZO AYALA"**

TESIS:

**COMPARACIÓN DE LA EXPRESIÓN PREQUIRÚRGICA DE
MARCADORES DE INFLAMACIÓN SÉRICOS EN FUNCIÓN DE LAS
CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS TUMORALES EN
MUJERES CON CÁNCER DE MAMA TEMPRANO.**

R-2023-3606-033

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN:

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

DRA. GÉNESIS GARCÍA IBARRA

TUTORA:

DRA. EN C. EUNICE LÓPEZ MUÑOZ

COLABORADOR:

M. EN C. JOSÉ EDUARDO MÁRQUEZ GARCÍA



CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 2023.

GRADUACIÓN FEBRERO 2024.



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.

CARTA DE ACEPTACIÓN DEL TRABAJO DE TESIS

Por medio de la presente informamos que la **C. Génesis García Ibarra** residente de la especialidad de Ginecología y Obstetricia ha concluido la escritura de su tesis **“Comparación de la expresión prequirúrgica de marcadores de inflamación séricos en función de las características histopatológicas tumorales en mujeres con cáncer de mama temprano”** con No. de registro *R-2023-3606-033*, por lo que otorgamos la autorización para su presentación y defensa.

Dr. Oscar Moreno Álvarez

Director

Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”
Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. Juan Carlos Martínez Chéquer

Director de Educación e Investigación en Salud

Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”
Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. Rogelio Apolo Aguado Pérez

Jefe de la División de Educación en Salud

Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”
Instituto Mexicano del Seguro Social

Dra. en C. Eunice López Muñoz

Tutora de Tesis

Investigador titular A, Unidad de Investigación en Medicina Reproductiva (UIM MR)
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Gineco Obstetricia No. 4, “Luis Castelazo Ayala”
Instituto Mexicano del Seguro Social

AGRADECIMIENTOS

Gracias a Dios por regalarme la vida, por permitirme terminar la especialidad en Ginecología y Obstetricia, gracias por concederme realizar la en el Hospital que tanto anhelé y soñé.

Dedicación especial a mis abuelas: Sra. María L. y Sra. Julia V. quienes fallecieron mientras yo realizaba mi especialidad, gracias por todo el aprendizaje que dejaron en mí.

Gracias a mis padres Alma y Oscar, a mi familia por todo su apoyo, motivación y comprensión, el camino no fue fácil, sin embargo, gracias por estar conmigo. Una mención especial a la Sra. Ana Leticia y al Sr. Adrián por todo su apoyo, sin ustedes esto no sería posible.

Gracias a Ricardo mi novio, por motivarme a ser mejor cada día, por estar a mi lado, por creer en mí.

Gracias a todos mis amigos por su apoyo y estar en los momentos difíciles y también en los felices: Lu, Clarita, Luisa Pamela, Luisa, Karen, Carlos Mavita, Julián y Dalia.

A mi tutora la Dra. Eunice López gracias por darme la oportunidad de realizar mi tesis bajo su asesoramiento, gracias por su paciencia y dedicación, sin duda alguien a quien admiro, y un modelo a seguir.

A mis maestros gracias por sus enseñanzas, confianza, y paciencia.

*Gracias a cada una de las pacientes y sus bebés del IMSS por permitirnos ayudarlas y apoyarlas en los momentos más importantes de sus vidas.

ÍNDICE GENERAL

Carta aceptación del trabajo tesis.....	2
Agradecimientos.....	3
Índice general.....	4
Índice de tablas.....	5
Índice de gráficos.....	7
Resumen.....	8
Abstrac.....	9
Marco teórico.....	10
Antecedentes.....	29
Planteamiento del problema.....	34
Justificación.....	35
Objetivos.....	36
Hipótesis.....	37
Material y métodos.....	38
Definición de variables.....	41
Muestra y tamaño	44
Estrategia de trabajo.....	45
Recolección y análisis estadístico	46
Aspectos éticos.....	47
Resultados.....	49
Discusión.....	75
Conclusión.....	81
Referencias.....	82
Anexo 1 Estadificación del cáncer de mama	94
Anexo 2 Carta de consentimiento informado.....	97
Anexo 3 Solicitud de exención del consentimiento informado.....	99
Anexo 4 Carta de aceptación del comité de investigación.....	100
Anexo 5 Hoja de recolección de datos.....	101
Anexo 6 Declaración de Autenticidad y No Plagio.....	103

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Frecuencia del estadio clínico

Tabla 2. Frecuencia del tipo histológico

Tabla 3. Frecuencia del estadio patológico

Tabla 4. Frecuencia del grado Histológico

Tabla 5. Frecuencia de invasión linfovascular, bordes tumorales y necrosis

Tabla 6. Frecuencia estado de los receptores hormonales, HER2/NEU y clasificación molecular

Tabla 7. Comparación de la expresión de citocinas con distribución no aproximada a la normal según el estadio clínico

Tabla 8. Comparación de la expresión de citocinas con distribución aproximada a la normal según el estadio clínico

Tabla 9. Comparación de expresión de citocinas con distribución no aproximada a la normal según el estadio patológico

Tabla 10. Comparación de la expresión de citocinas con distribución aproximada a la normal según el estadio patológico

Tabla 11. Comparación de la expresión de citocinas con distribución no aproximada a la normal según el tipo histológico

Tabla 12. Comparación de la expresión de citocinas con distribución aproximada a la normal según el tipo histológico

Tabla 13. Comparación de la expresión de citocinas con distribución no aproximada a la normal según el grado histológico

Tabla 14. Comparación de la expresión de citocinas con distribución aproximada a la normal según el grado histológico

Tabla 15. Comparación de la expresión de citocinas con distribución no aproximada a la normal según la clasificación molecular

Tabla 16. Comparación de la expresión de citocinas con distribución aproximada a la normal según la clasificación molecular

Tabla 17. Comparación de la expresión de citocinas con distribución no aproximada a la normal según la presencia de invasión linfovascular

Tabla 18. Comparación de la expresión de citocinas con distribución aproximada a la normal según la presencia de invasión linfovascular

Tabla 19. Comparación de la expresión de citocinas con distribución no aproximada a la normal según la presencia de necrosis

Tabla 20. Comparación de la expresión de citocinas con distribución aproximada a la normal según la presencia de necrosis

Tabla 21. Comparación de la expresión de citocinas con distribución no aproximada a la normal según el borde tumoral

Tabla 22. Comparación de la expresión de citocinas con distribución aproximada a la normal según el borde tumoral

Tabla 23. Citocinas con expresión diferencial en función de marcadores de pronóstico histopatológicos en cáncer de mama temprano

ÍNDICE DE GRÁFICOS.

Gráfico 1. Distribución de la edad

Gráfico 2. Frecuencia de la clasificación del IMC

Gráfico 2. Frecuencia de la clasificación del IMC

Gráfico 3. Distribución del tamaño tumoral patológico

Gráfico 4. Distribución de los ganglios resecados y metastásicos

Gráfico 5. Distribución del índice metastásico ganglionar

Gráfico 6. Correlación de la expresión de CHITINASE 3-LIKE con el tamaño tumoral patológico

Gráfico 7. Correlación de la expresión de IL-6RA con el índice metastásico ganglionar

Comparación de la expresión prequirúrgica de marcadores de inflamación séricos en función de las características histopatológicas tumorales en mujeres con cáncer de mama temprano.

RESUMEN

Antecedentes: La evidencia sugiere que la respuesta inflamatoria puede estar involucrada en la fisiopatología del cáncer de mama a través de la producción de radicales libres y el daño subsecuente al DNA, así como la promoción de la supervivencia de las células transformadas. Incluso, algunos estudios han mostrado que los niveles de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias en saliva se correlacionan con las características clinicopatológicas del cáncer de mama, particularmente con un mayor nivel de todas las citocinas en los estadios avanzados del cáncer de mama y bajo nivel de diferenciación tumoral. **Objetivo:** Comparar la expresión prequirúrgica de marcadores de inflamación (citocinas) séricos en función de las características histopatológicas tumorales en mujeres con cáncer de mama temprano. **Material y métodos:** Estudio observacional, longitudinal, retrolectivo y analítico que incluyó 29 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en estadios tempranos (estadios 0, I y II), con edad entre 20 y 70 años, que contaban con resultados del análisis de expresión de sérica prequirúrgica de marcadores de inflamación al haber participado durante el periodo comprendido entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2022 en el proyecto de investigación titulado "Efecto de la técnica anestésica en cirugía oncológica conservadora de mama sobre la expresión de marcadores de inflamación, de células *natural killer* y de células tumorales circulantes", con número de registro R-2019-3606-018 por el Comité Local de Investigación en Salud 3606 de la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala", IMSS. Se revisaron los consentimientos informados del proyecto R-2019-3606-018 para garantizar que las pacientes aceptaron que sus muestras se analizarán para otros estudios. Se recolectó información en la base de datos del proyecto R-2019-3606-018 sobre la expresión sérica prequirúrgica de los 37 biomarcadores de inflamación y en el expediente clínico sobre las características histopatológicas del tumor (estadio clínico, estadio patológico, tamaño tumoral patológico, tipo histológico, grado histológico, invasión linfovascular, bordes tumorales, necrosis tumoral, ganglios linfáticos disecados y metastásicos, índice ganglionar metastásico, expresión de receptores de estrógenos, receptores de progesterona, HER2/Neu y clasificación molecular). Se realizó análisis estadístico descriptivo mediante gráficos y tablas de frecuencias para las variables cualitativas y mediante medidas de tendencia central y de dispersión de las variables cuantitativas. De acuerdo con la distribución de la expresión sérica prequirúrgica de cada uno de los 37 biomarcadores de inflamación se realizó prueba T de Student o U de Mann-Whitney para evaluar diferencias según las variables histopatológicas de 2 niveles, con prueba ANOVA o Kruskal-Wallis según las variables histopatológicas de 3 o más niveles y con prueba de correlación de Pearson o Spearman para las variables histopatológicas cuantitativas. El nivel de significancia fue de $p \leq 0.05$. El análisis se efectuó con el software SPSS v.25 para Mac. **Resultados:** Se observó mayor expresión de GP130 ($p = 0.047$) e IL-26 ($p = 0.046$) a mayor estadio patológico, mayor expresión de IL-20 ($p = 0.048$) a mayor grado histológico, mayor expresión de IL-19 en el subtipo molecular triple negativo ($p < 0.001$), menor expresión de OSTEOPONTIN ($p = 0.049$) en el subtipo molecular triple negativo, correlación directa de la expresión de CHITINASE 3-LIKE con el tamaño tumoral patológico (Pearson = 0.449, $p = 0.010$), correlación inversa de la expresión de IL-6RA con el índice metastásico ganglionar (Pearson = -0.439, $p = 0.022$), mayor expresión de IL-2 ($p = 0.025$), IL-12 (P40) ($p = 0.038$), CHITINASE 3-LIKE ($p = 0.048$) y OSTEOCALCIN ($p = 0.013$) en invasión linfovascular. **Conclusiones:** prequirúrgica de un panel de 37 marcadores de inflamación séricos en función de las características histopatológicas tumorales en mujeres con cáncer de mama temprano, se identificó diferencia de expresión de GP130, IL-26, IL-20, IL-19, OSTEOPONTIN, CHITINASE-3 LIKE, IL-6RA, IL-2, IL-12 (P40) y OSTEOCALCIN, en función del estadio patológico, grado tumoral, subtipo molecular e invasión linfovascular. La identificación de la expresión diferencial de las citocinas antes mencionadas en función de las características histopatológicas tumorales, parece indicar que existe una asociación de mayor respuesta inflamatoria y activación de la secreción de citocinas en los casos con factores de pronóstico adverso en cáncer de mama temprano.

Palabras Clave: cáncer mama, citocinas, inflamación, tipo histológico, grado histológico.

Comparison of the pre-surgical expression of serum inflammation markers as a function of tumor histopathological characteristics in women with early breast cancer.

ABSTRACT.

Background: Evidence suggests that the inflammatory response may be involved in the pathophysiology of breast cancer through the production of free radicals and subsequent damage to DNA, as well as the promotion of survival of transformed cells. Some studies have even shown that the levels of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in saliva correlate with the clinicopathological characteristics of breast cancer, particularly with a higher level of all cytokines in advanced stages of breast cancer and a low level of tumor differentiation. **Objective:** To compare the pre-surgical expression of serum inflammatory markers (cytokines) as a function of tumor histopathological characteristics in women with early breast cancer. **Material and methods:** Observational, longitudinal, retrospective and analytical study that included 29 patients diagnosed with breast cancer in early stages (stages 0, I and II), aged between 20 and 70 years, who had results of the pre-surgical serum expression analysis. of inflammation markers having participated during the period between January 1 and December 31, 2022, in the research project entitled "Effect of the anesthetic technique in breast-conserving oncological surgery on the expression of inflammation markers, of natural killer cells and circulating tumor cells", with registration number R-2019-3606-018 by the Local Health Research Committee 3606 of the UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala", IMSS. The informed consents of project R-2019 3606-018 were reviewed to guarantee that the patients accepted that their samples will be analyzed for other studies. Information was collected in the database of project R-2019-3606-018 on the pre-surgical serum expression of the 37 biomarkers of inflammation and in the clinical file on the histopathological characteristics of the tumor (clinical stage, pathological stage, pathological tumor size, histologic type, histologic grade, lymphovascular invasion, tumor borders, tumor necrosis, dissected and metastatic lymph nodes, metastatic nodal index, expression of estrogen receptors, progesterone receptors, HER2/Neu, and molecular classification). Descriptive statistical analysis was performed using graphs and frequency tables for the qualitative variables and through measures of central tendency and dispersion of the quantitative variables. According to the distribution of the pre-surgical serum expression of each of the 37 inflammation biomarkers, the Student's T or Mann-Whitney U test was performed to assess differences according to the 2-level histopathological variables, with the ANOVA or Kruskal-Wallis test according to histopathological variables of 3 or more levels and with a Pearson or Spearman correlation test for quantitative histopathological variables. The significance level was $p \leq 0.05$. The analysis was carried out with the SPSS v.25 software for Mac. **Results:** Higher expression of GP130 ($p = 0.047$) and IL-26 ($p = 0.046$) was observed at higher pathological stage, higher expression of IL 20 ($p = 0.048$) at higher histological grade, higher expression of IL 19 in the molecular subtype triple negative ($p < 0.001$), lower OSTEOPONTIN expression ($p = 0.049$) in the triple negative molecular subtype, direct correlation of CHITINASE 3-LIKE expression with pathological tumor size (Pearson = 0.449, $p = 0.010$), correlation inverse of the expression of IL-6RA with the nodal metastatic index (Pearson = -0.439), $p = 0.022$), higher expression of IL-2 ($p = 0.025$), IL-12 (P40) ($p = 0.038$), CHITINASE-3 LIKE ($p = 0.048$) and OSTEOCALCIN ($p = 0.013$) in lymphovascular invasion. **Conclusions:** pre-surgery of a panel of 37 serum inflammation markers based on tumor histopathological characteristics in women with early breast cancer, a difference in the expression of GP130, IL-26, IL-20, IL-19, OSTEOPONTIN, CHITINASE-3 LIKE, IL-6RA, IL-2, IL-12 (P40) and OSTEOCALCIN, depending on the pathological stage, tumor grade, molecular subtype and lymphovascular invasion. The identification of the differential expression of the afore mentioned cytokines based on tumor histopathological characteristics seems to indicate that there is an association between a greater inflammatory response and activation of cytokine secretion in cases with adverse prognostic factors in early breast cancer.

Keywords: breast cancer, cytokines, inflammation, histological type, histological grade

MARCO TEÓRICO

Definición

El cáncer de mama es una enfermedad en la cual las células de la mama se multiplican sin control y se diseminan a otras partes del organismo. En condiciones normales, las células se forman y se multiplican mediante un proceso llamado división celular para generar nuevas células que reemplazan células que envejecen o se dañan y mueren. Cuando dicho proceso no sigue este orden, las células anormales o dañadas se forman y se multiplican sin un sistema de control celular (1).

Epidemiología

En 2018, los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) reportaron una incidencia de cáncer de mama en mujeres de Estados Unidos de Norteamérica de 126.8 por 100,000 y una tasa de mortalidad de 19.8 por 100,000 habitantes (2). Aun cuando la incidencia de otros tipos de cáncer como el de pulmón y colon está disminuyendo, la del cáncer de mama va aumentando lentamente (3).

Según datos de GLOBACAN 2020 los casos nuevos de cáncer de mama a nivel mundial fueron 2,261,419 (11.7 %), el número de muertes fue de 684,996 (6.9 %), la incidencia en América Latina y el Caribe fue de 210,055 (9.3 %) casos nuevos con un número de muertes de 57,984 (8.4 %), siendo la edad de estas pacientes de entre 46.6 y 57.5 años (4).

En países desarrollados, el 3 - 6 % de las pacientes con cáncer de mama presentan enfermedad en estadio IV (enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico) (5).

En México en las últimas tres décadas, el cáncer de mama ha tenido un incremento constante, tanto en su incidencia como en su mortalidad. De acuerdo con el informe del Departamento de Epidemiología de la Secretaría de Salud, su incidencia se incrementó entre los años 2000 y 2013, pasando de 10.76 a 26.1 casos por cada 100,000 mujeres mayores de 25 años, con 23,873 casos nuevos en 2013 (6).

Factores como el envejecimiento poblacional, el estilo de vida “moderno”, la educación e información deficientes, la carencia de detección oportuna y de unidades mamarias especializadas son determinantes en el impacto de esta enfermedad (6).

En México, ha habido un incremento constante en la esperanza de vida desde la década de los 70's, con un envejecimiento poblacional que incorpora cada año un número importante de mujeres a la edad de riesgo (> 40 años). En 2020, el cáncer de mama fue la enfermedad más frecuente (15.3 %) y la primera causa de muerte en mujeres, con un estimado de 29,929 nuevos casos y 7,931 muertes, con una tasa de incidencia de 40.5 y de mortalidad de 10.6 por 100,000 habitantes (7).

En el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) se detectaron 4,780 casos nuevos y 2,225 defunciones en 2021, con una tasa de incidencia de 25.14 y de mortalidad de 11.7 por 100,000 mil habitantes. Las tasas de mortalidad más altas se reportaron en Nuevo León (15.55), Quintana Roo (15.53), Tamaulipas (15.41) y Durango (15.19) (7).

En México, el cáncer de mama se diagnostica a una edad promedio de 52.5 años, es decir una década inferior a la población de América del Norte y Europa occidental. Además, el cáncer de mama en mujeres menores de 40 años es más frecuente (13.3 %) que en la población norteamericana o europea (8). Sin embargo, la enfermedad se diagnostica en etapas localmente avanzadas (IIB-III) en 55.9 % y en etapa metastásica (IV) en 10.5% (8-10).

Etiología y factores de riesgo

Los antecedentes familiares de cáncer de mama, la edad de la menarca, el número de embarazos y nacimientos, el historial de biopsias mamarias, el uso de terapia de reemplazo hormonal y la edad de la menopausia son eventos clave, así como la presencia de mutaciones en los genes *BRCA1 DNA repair associated (BRCA1)* y *BRCA2*, o la presencia de síndromes como el de Li-Fraumeni (mutación en el gen *TP53*), Cowden (mutación en el gen *PTEN*) o Peutz-Jeghers (mutación en *STK1*) (11).

Los factores de riesgo para el desarrollo del cáncer de mama de han clasificado en:

Biológicos

- Ser mujer
- Edad avanzada
- Antecedente personal o familiar de cáncer de mama, particularmente en familiares de primer grado
- Antecedente de hiperplasia ductal atípica y carcinoma lobulillar *in situ*
- Vida menstrual mayor de 40 años (menarca antes de los 12 años o menopausia después de los 52 años)
- Mayor densidad mamaria
- Ser portadora de mutaciones en genes de susceptibilidad a cáncer de mama (12-14).

Asociados al tratamiento de enfermedades previas

- Antecedente de exposición a radiación ionizante terapéutica torácica, principalmente durante el desarrollo o el crecimiento (12-14).

Reproductivos

- Nuligesta
- No lactancia
- Primer embarazo a término después de los 30 años
- Antecedente de uso de terapia hormonal con estrógenos y progesterona combinados en la perimenopausia o postmenopausia por más de cinco años (12-14).

Relacionados con el estilo de vida

- Obesidad.
- Sedentarismo
- Consumo de alcohol
- Tabaquismo (15-17).

El factor de riesgo más importante relacionado con el estilo de vida es la obesidad, ya que las mujeres obesas postmenopáusicas poseen un riesgo mayor de padecer cáncer de mama, probablemente relacionado con niveles altos de estrógenos circulantes (18-21).

Fisiopatología

El cáncer de mama se desarrolla como consecuencia del daño al DNA y mutaciones en genes cuya expresión pueden verse influidas por la exposición hormonal, particularmente a estrógenos. En algunas ocasiones las mutaciones en genes de predisposición a cáncer como *BRCA1* y *BRCA2* son heredadas, sin embargo, también pueden ser esporádicas. El antecedente de cáncer de mama u ovario en algún miembro de la familia incrementa el riesgo de presentar cáncer de mama. Normalmente, el sistema inmune identifica y destruye las células con el DNA o crecimiento alterado, sin embargo, el sistema falla en las pacientes con cáncer de mama conduciendo al crecimiento tumoral y su diseminación (22).

Clasificación histopatológica

El cáncer de mama puede ser invasivo o no invasivo de acuerdo con su relación con la membrana basal.

Carcinoma lobulillar in situ (CLIS)

En 1941, Foote y Stewart publicaron un estudio histórico sobre CLIS en el que describieron una entidad relativamente poco común caracterizada por una alteración de la citología lobulillar. Plantearon la hipótesis de que el CLIS era una lesión precursora del cáncer invasivo y recomendaron el tratamiento con mastectomía (23).

El carcinoma lobulillar in situ no es cáncer, sin embargo, indica un mayor riesgo de desarrollarlo. Desde el punto de vista morfológico, la neoplasia lobulillar (NL) se define como una proliferación de células generalmente pequeñas, poco cohesivas que se originan en la unidad lobulillar del conducto terminal, con o sin afectación de los conductos terminales (23).

La incidencia en mujeres posmenopáusicas ha ido en aumento, sin embargo, la verdadera incidencia del carcinoma lobulillar *in situ* es difícil de estimar porque el diagnóstico generalmente se realiza como un hallazgo microscópico incidental en una biopsia mamaria realizada por otras indicaciones (23, 24).

Se ha informado que la prevalencia de neoplasia lobulillar en biopsias mamarias benignas oscila entre el 0.5 y el 4.3 %, respectivamente (23, 24).

El CLIS típicamente expresa receptores de estrógenos (RE) y receptores de progesterona (PR) pero con frecuencia resulta negativo para HER2/Neu. La falta de expresión de E-cadherina, una molécula de la membrana celular epitelial involucrada en la adhesión célula-célula y codificada por el gen *CDH1*, explica su apariencia histológica característica y su expresión permite distinguir la enfermedad ductal de la lobulillar, tanto *in situ* como invasora (25).

El CLIS pleomórfico puede estar asociado con necrosis central o microcalcificaciones mamográficas y es difícil de distinguir del carcinoma ductal *in situ* (CDIS) (25).

Las opciones de manejo incluyen vigilancia, quimio prevención y mastectomía bilateral profiláctica (25).

La mastectomía profiláctica reduce el riesgo de cáncer de mama entre las mujeres de alto riesgo en aproximadamente un 90 %. La quimio prevención con antiestrógenos como tamoxifeno, raloxifeno y exemestano en pacientes con CLIS tiene beneficios similares a los reportados en la población general (25).

Carcinoma ductal in situ (CDIS)

CDIS se define como la proliferación de células epiteliales ductales mamarias de apariencia maligna sin evidencia de invasión más allá de la membrana basal. Se ha reportado que antes del uso generalizado de la mastografía como método de detección, menos de 5 % de los cánceres de mama eran CDIS (26).

En la actualidad, del 15 al 30 % de los tumores detectados en los programas de cribado mastográfico son CDIS, observándose un aumento en su incidencia en mujeres de 49 a 69 años. El CDIS suele presentarse como una masa (la cual puede

ser palpable o no, enfermedad de Paget del pezón, un hallazgo incidental en una biopsia, y más comúnmente, como calcificaciones detectables por mastografía (26). La clasificación morfológica tradicional que incluye comedón, papilar, micropapilar, sólido y cribiforme puede ser confusa, ya que del 30 a 60% de las lesiones con CDIS muestran más de un patrón histológico (26).

Si bien el CDIS se encuentra en el espectro de progresión de los conductos mamarios benignos al cáncer, no todas las lesiones del CDIS progresan, por lo que no se considera un precursor obligatorio del carcinoma invasivo. La mastografía moderna tiene una sensibilidad del 86.9 % y una especificidad del 88.9 % para detectar el CDIS (27).

Actualmente, la clasificación histológica se basa en la evaluación de la formación de túbulos, del pleomorfismo nuclear y de la actividad mitótica. El sistema de clasificación de Nottingham de Elston y Ellis, es una modificación del sistema de clasificación propuesto por Bloom y Richardson en 1957 y se recomienda como parte de la estadificación del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) (28).

Cuando se detectan microcalcificaciones en una mastografía, está indicada la realización de una biopsia con aguja gruesa para establecer el diagnóstico, ya que un aspirado con aguja fina no preserva la arquitectura del tejido mamario y no puede demostrar si la lesión tiene un componente invasivo (29).

Algunos factores pronósticos implicados en el desarrollo de la recurrencia invasiva después del tratamiento primario del CDIS son: detección por palpación, estado premenopáusico, márgenes positivos en la cirugía, alto grado histológico, alta expresión de p16 y grupo poblacional afroamericano (30).

Cáncer invasivo

El cáncer invasivo se reconoce por la pérdida de la arquitectura global, infiltración de celular dentro del estroma, o formación de capas continuas y monótonas de células sin respetar la forma y función del órgano glandular. Patológicamente se ha llegado a clasificar en los tipos ductal y lobulillar (22).

El cáncer invasivo ductal tiende a crecer como una masa cohesiva, aparece como una alteración discreta en la mastografía y con frecuencia es palpable como una

masa discreta más pequeña que en los cánceres lobulares. El cáncer invasivo ductal, también conocido como carcinoma ductal infiltrante, es la forma más común de cáncer de mama y ocurre en aproximadamente 50 a 70 % de los cánceres invasivos (22).

El cáncer invasivo lobulillar tiende a permear la mama en una sola capa, lo que explica su permanencia oculta y difícil de detectar en el estudio mastográfico o exploración física hasta que la enfermedad se ha extendido. El cáncer invasivo lobulillar ocurre en aproximadamente 10% de los cánceres de mama, pero los cánceres mixto ductal y lobulillar también suelen ser reportados y descritos con cierta frecuencia en los reportes patológicos (22).

Cuando los carcinomas ductales invasivos adquieren características diferenciadas, se les llama de acuerdo con las características que presentan. Si las células infiltrantes forman pequeñas glándulas alineadas en una fila única sobre el epitelio blando se denominan carcinoma tubular infiltrante. Cuando las células infiltrantes secretan cantidades copiosas de mucina y parecen flotar en dicho material, el cáncer se denomina mucinoso o coloide. Los tumores tubulares y mucinosos usualmente son de bajo grado (grado 1) y se han reportado en aproximadamente 2 a 3 % de los carcinomas invasivos de la mama (22).

Los cánceres medulares se caracterizan por células invasivas bizarras con alto grado de características nucleares, muchas mitosis y pérdida del componente in situ. Se forman capas de células de forma sincitial, rodeadas por un infiltrado de linfocitos mononucleares. Los bordes del tumor empujan hacia el seno circundante en lugar de infiltrarse o penetrar el estroma. En su forma pura, el cáncer medular representa aproximadamente el 5 % de los cánceres de mama (22).

Diagnóstico

El diagnóstico puede efectuarse mediante el hallazgo de una anomalía en la mastografía de tamizaje o por la presencia de un síntoma mamario: bulto, secreción del pezón, cambios en la coloración y consistencia de la piel, y retracción del pezón. Con cualquiera de los dos métodos de presentación, se indica la realización de una nueva mastografía con o sin ultrasonido (US) para realizar una evaluación adicional.

Se realiza una biopsia si la lesión es sospechosa en el examen clínico y/o en las imágenes: esto se conoce como la vía de *evaluación triple*: examen clínico, imágenes y análisis patológico (31, 32).

Las recomendaciones generales para la detección oportuna del cáncer de mama incluyen las siguientes:

- Autoexamen mamario mensual a partir de 18 años (7 días después de terminada la menstruación).
- Examen clínico mamario anual a partir de los 25 años.
- Mastografía anual de tamizaje en mujer asintomática a partir de los 40 años (33).
- El US mamario es el estudio de elección inicial en mujeres menores de 35 años con patología mamaria.
- El uso de mastografía de detección en mujeres con mama densa junto con US aumenta la sensibilidad al 87 % (34).

Los estudios de imagen como la mastografía, el US, la resonancia magnética (RM) y más recientemente los estudios moleculares, permiten evaluar la extensión de la enfermedad y dar seguimiento a las lesiones mamarias (34).

El estándar de referencia para el diagnóstico del cáncer de mama es el estudio histopatológico. Las biopsias percutáneas con aguja de corte y los sistemas de aspiración con guía estereotáxica o por US son los métodos de elección en lesiones no palpables y palpables con sospecha de malignad (34).

Mastografía

La mastografía es el único método de imagen que ha demostrado disminuir la mortalidad por cáncer de mama en un 21 % (35). Tiene una sensibilidad diagnóstica del 77 al 95% y una especificidad del 94 al 97%, mismas que son dependientes de la densidad mamaria (36).

La mastografía favorece el diagnóstico temprano y el uso de terapias efectivas contra el cáncer mamario, mejora la supervivencia global de las pacientes y reduce el impacto económico por años de vida perdidos. Hay que considerar que la

mastografía de tamizaje puede ocasionar sobre diagnóstico y tratamientos innecesarios en aproximadamente el 20 % de los casos, así como cáncer inducido por radiación en 1 por 1,000 mujeres tamizadas, particularmente en mujeres con mutaciones en genes involucrados en la detección o reparación de daño al DNA inducido por radiación (37).

La mastografía digital, desde la perspectiva clínica, incrementa la detección del cáncer de mama en pacientes con mamas densas (son un factor de riesgo reconocido para cáncer de mama) y ayuda a mejorar la visualización de microcalcificaciones (38).

La mastografía debe ser interpretada y la conclusión emitida en el sistema *Breast Imaging Reporting and Data System* (BI-RADS) (Tabla I) (39-43).

Sistema BI-RADS (44).

Categoría		Recomendaciones y probabilidad de malignidad
0	Insuficiente para diagnóstico.	Se requiere evaluación con imágenes mastográficas adicionales u otros estudios (US), así como la comparación con estudios previos. Esta categoría no debe de ser utilizada como indicación para realización de RM. Posibilidad de malignidad del 13 %
1	Negativo. Ningún hallazgo que reportar.	Mastografía anual en mujeres a partir de los 40 años.
2	Hallazgos benignos.	Mastografía anual en mujeres a partir de los 40 años.
3	Hallazgos probablemente benignos.	Requiere seguimiento por imagen unilateral del lado con hallazgos dudosos a los 6 meses y posteriormente anual y bilateral por 2 años. Esta categoría sólo se recomienda en mastografía diagnóstica. Probabilidad de malignidad ≤ 2 %
4	Hallazgos de sospecha de malignidad. Se subdivide en: 4a-Baja sospecha de malignidad 4b-Moderada sospecha de malignidad 4c-Alta sospecha de malignidad	Requiere biopsia. Categoría 4: probabilidad de malignidad > 2 y < 95 % Categoría 4a: probabilidad de malignidad > 2 y ≤ 10 % Categoría 4b: probabilidad de malignidad > 10 y ≤ 50 % Categoría 4c: probabilidad de malignidad > 50 y ≤ 95 %
5	Altamente sugestivo de malignidad	Requiere biopsia. Probabilidad de malignidad > 95 %
6	Con diagnóstico histológico de malignidad	En espera de tratamiento definitivo o valoración de respuesta a tratamiento. Diagnóstico establecido.

US mamario

Es una herramienta eficaz complementaria a la mastografía diagnóstica, debe realizarse con transductor lineal de alta frecuencia, banda ancha y zona focal variable (10 y 23 MHz) (44).

Es útil para diferenciar nódulos quísticos de sólidos, benignos de malignos y el nivel de vascularidad y elasticidad del tumor; además es importante para la etapificación inicial del cáncer mamario, ya que evalúa multifocalidad, multicentricidad, extensión o componente intraductal, estado ganglionar tanto axilar como de la región supra e infraclavicular y paraesternal, lo que puede condicionar modificaciones en el tratamiento hasta en un 28 % de los casos (45).

Las indicaciones clínicas para la realización de US mamario son:

- Evaluación de alteraciones palpables y detectadas en mastografía y RM.
- Evaluación de implantes mamarios.
- Guía de procedimientos intervencionistas.
- Planeación del tratamiento de radioterapia.
- Evaluación de ganglios axilares.

En mujeres con tejido mamario denso, el US de tamizaje puede detectar carcinomas mastográficamente ocultos (1.9 a 4.2 cánceres adicionales por cada 1,000 mujeres examinadas) (46, 47).

La presencia de metástasis axilares y el tamaño del tumor primario son dos factores pronósticos para evaluar a los pacientes con cáncer de mama invasor. El US es la herramienta básica para evaluar ganglios axilares, ya que puede ser altamente específico, en especial cuando los criterios morfológicos están afectados (46, 47).

Para identificar metástasis, los hallazgos como la pérdida del hilio graso y vascularidad periférica son criterios más importantes que el tamaño del ganglio. El engrosamiento cortical focal o difuso se considera el signo más temprano, puesto que el espesor de la corteza debe ser menor a 3mm (48).

En el diagnóstico, la biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) ha reportado una sensibilidad del 25 al 87 %, mientras que en la biopsia con aguja de corte es de 90 a 94 % (49).

RM

Método complementario a la mastografía y el US. No utiliza radiación ionizante y proporciona información morfológica y funcional a través de la administración endovenosa de medio de contraste paramagnético como el gadolinio. Su sensibilidad es del 90 % y su especificidad del 89 % (50).

Indicaciones de la resonancia magnética contrastada:

- Etapificación en cáncer mamario.
- Valoración de márgenes después de escisión de tumor primario.
- Recurrencia local (intervalo de 6 meses posterior a manejo quirúrgico y un año post radioterapia).
- Búsqueda de primario oculto con metástasis axilares.
- Tamizaje en pacientes con alto riesgo y mama densa, alternando con mastografía y US.
- Pacientes con riesgo de cáncer de mama hereditario, ya que su sensibilidad y especificidad para este grupo es de 91 y 97 %, respectivamente. Se recomienda protocolo abreviado que disminuye costos y tiempo de adquisición, con un alto valor predictivo positivo (51, 52).

Tomografía y mastografía por emisión de positrones

La tomografía por emisión de positrones (PET) y la mastografía por emisión de positrones (PEM) son estudios de imagen funcionales que evalúan la actividad molecular de los tumores malignos al inyectar mediante vía endovenosa un radiotrazador, generalmente 18-fluorodesoxiglucosa (53, 54).

Biopsia con aguja de corte

La biopsia con aguja de corte se ha convertido en una herramienta de evaluación diagnóstica en lesiones no palpables de la mama, siendo sus principales indicaciones las siguientes:

- Lesiones de sospecha categorizadas como BIRADS 4 y 5
 - Nódulos
 - Microcalcificaciones sospechosas

- Asimetría focal
- Asimetría en desarrollo o cambios en una lesión ya existente detectada en el seguimiento mastográfico.
- Distorsión de la arquitectura, signo radiológico mejor caracterizado mediante tomosíntesis y que representa en la mayoría de los casos cáncer invasor (53, 54).

Este tipo de biopsia se considera como el método ideal para el diagnóstico de las lesiones no palpables. Se realiza bajo anestesia local, siendo un procedimiento bien tolerado, ambulatorio y con mínimas complicaciones. En lesiones categorizadas como BIRADS 4 y 5, sean nódulos o microcalcificaciones, existe la alternativa de biopsia guiada por US o estereotaxia con sistemas de corte asistido por vacío, siendo este último indispensable en las microcalcificaciones (55, 56).

Clasificación morfológica y molecular

Además de la clasificación que se realiza sobre la base de las características morfológicas del tumor en diferentes tipos que incluyen el carcinoma ductal infiltrante sin un tipo especial y una gran cantidad de 'tipos especiales' como el carcinoma lobulillar infiltrante, tubular, mucinoso, medular y carcinoma quístico adenoide, se realizan otras clasificaciones como el grado histológico, incluido el grado de diferenciación celular, el pleomorfismo nuclear y el recuento mitótico, las cuales ayudan a subclasificar los tumores de la mama (57).

Los tumores de mama también se clasifican en cinco subtipos diferentes según la expresión de los receptores de estrógeno (ER) y los receptores de progesterona (PR) y *erb-b2 receptor tyrosine kinase 2* (ERBB2 o HER2/Neu). En general, los tumores ER positivos son más comunes que los tumores ER negativos. Los tumores ER positivos son más pequeños y de bajo grado y con ganglios linfáticos negativos (57).

Otros factores a considerar son la presencia de invasión linfovascular, la presencia de carcinoma *in situ* y, en algunos casos, el porcentaje de *marker of proliferation Ki-67* (MKI67) (58).

La combinación del estado de expresión de ER, PR, HER2/Neu y porcentaje Ki-67 por inmunohistoquímica del tejido canceroso mamario ha llevado a efectuar una clasificación molecular del cáncer de mama (Tabla II).

Subtipos moleculares de cáncer de mama y su aproximación por inmunohistoquímica (Consenso Colima 2021) (10, 59, 60).

Suptipo	Inmunohistoquímica
Luminal A	RE +, RP > 20 %, Ki-67 < 20 %, GH* 1 o 2 y HER2 -
Luminal B	(HER2 -) RE +, HER2 -, RP < 20 % o Ki-67 > 20 % y GH* 3 (HER2 +) RE +, HER2 +, RP y Ki-67 cualquier valor
HER2	HER2 +, RE - y RP -
Triple negativo	RE -, RP - y HER2 -

*GH: grado histológico.

Cáncer de mama triple negativo

Los tumores de mama que no expresan ER, PR o HER2/Neu se denominan cánceres de mama triple negativos (TNBC) y aproximadamente el 15 % de los cánceres de mama entran en esta categoría (61). La incidencia de TNBC es generalmente mayor en mujeres jóvenes, afroamericanas y con *BRCA1* mutado (62, 63).

Los TNBC suelen ser tumores más grandes, de grado 3, con un fenotipo agresivo y peores resultados (63-65).

Tipos especiales de cáncer de mama

En la Tabla III se muestran algunos tipos especiales de cáncer de mama y sus respectivas clasificaciones moleculares.

Tipos especiales y subtipos moleculares (10).

Subtipo molecular	Tipos especiales
Luminal A	Carcinoma tubular Carcinoma cribiforme Carcinoma mucinoso Carcinoma lobulillar infiltrante clásico Carcinoma micropapilar invasor
HER2	Carcinoma-lobulillar apócrino/pleomórfico Cistoadenocarcinoma mucinoso Carcinoma metaplásico
Triple negativo	Carcinoma metaplásico Carcinoma adenoideo quístico Carcinoma secretor Carcinoma mucoepidermoide Adenocarcinoma polimorfo Carcinoma de células acinares Carcinoma ductal con patrón medular Carcinoma de células altas con polaridad reversa
Molécula apócrino	Carcinoma con diferenciación apócrina

Debido a las mutaciones en los genes, los productos proteicos generados por las células cancerosas funcionan como neoantígenos y se convierten en células “extrañas”. El microambiente hipóxico y necrótico de las neoplasias mandan señales de daño, al sistema inmune (56).

La mayoría de los carcinomas mamarios muestran alguna cantidad de infiltrado linfoide, incluso existen carcinomas ricos en dicho infiltrado, que son neoplasias ocupadas por *Infiltrado linfocítico tumoral* (TILs) en un área > 50 o 60%. Los carcinomas mamarios que por lo general muestran la característica señalada, corresponden al grupo de los triples negativos (20 %) y los carcinomas HER2 (16 %). Sólo el 6 % de los carcinomas luminales muestran esta característica (55).

Varios metaanálisis han confirmado que los niveles altos de TILs se asocian con una mejor supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, particularmente en los subtipos triple negativo y HER2 (56).

Estadificación del cáncer de mama TNM

El sistema de estadificación del cáncer de mama de la AJCC brinda información pronóstica. El comportamiento del cáncer de mama se aborda por la etapa clínica, así como por la identificación y validación de marcadores biológicos pronósticos que son determinantes para el tratamiento (66, 67).

Existen tres esquemas para la estadificación:

- *Etapas anatómicas:* Se basa exclusivamente en la extensión anatómica de la enfermedad y se define por las categorías tumor (T), ganglios (N) y metástasis (M).
- *Etapas clínicas pronósticas:* El estadio es determinado por el T, N y M basados en la exploración física y estudios de imagen. Se debe incluir el grado tumoral y el estado de los RE, RP y HER2.
- *Estadio patológico pronóstico:* Se utiliza para asignar el estadio en pacientes que han sido sometidas a cirugía como tratamiento primario o posterior a neoadyuvancia (66).

Tratamiento

Recomendación de tratamiento local y regional

La resección quirúrgica del CDIS es el tratamiento de elección, las opciones quirúrgicas incluyen la cirugía conservadora, la mastectomía total con o sin reconstrucción inmediata y la cirugía oncoplastica conservadora de la mama. En caso de sospecha clínica de invasión es conveniente la realización de biopsia de ganglio centinela (BGC) (68).

En la cirugía conservadora, la radiografía de la pieza operatoria es un método útil para verificar la escisión completa de la lesión. La pieza operatoria resecada siempre debe orientarse con referencia de al menos tres puntos para conocer con precisión cada uno de los márgenes quirúrgicos (superior, inferior, interno, externo, superficial y profundo) (68).

El margen final patológico en la escisión se considera cercano cuando es < 2 mm y óptimo cuando es ≥ 2 mm. En caso de lecho quirúrgico con fascia, se considera óptimo al reportarse como negativo (68).

Ganglio centinela en carcinoma *in situ*

En general, no se recomienda disección axilar o ganglio centinela; sin embargo, en aquellas pacientes que requieren mastectomía total para su manejo, o en las que se tenga sospecha de invasión, puede considerarse la localización y estudio histológico del ganglio centinela, y actuar en consecuencia de su resultado, ya que en caso de microinvasión o invasión en la pieza quirúrgica, se evitarán disecciones ganglionares linfáticas innecesarias (69).

Las pacientes con CLIS deberán incluirse en un programa de seguimiento y vigilancia estrechos, además deben recibir asesoramiento sobre la quimio prevención o mastectomía bilateral profiláctica. Debido al bajo porcentaje de progresión a enfermedad invasora, el CLIS no requiere manejo con radioterapia (69).

Manejo del cáncer de mama temprano

Si bien la mastectomía radical de Halstead fue el estándar histórico de atención, a mediados del siglo XX hubo un cambio hacia la consideración del cáncer de mama como una enfermedad sistémica, y se reconoció que la cirugía agresiva y desfigurante probablemente no mejoraba los resultados de supervivencia (70-72), por lo que, la quimioterapia citotóxica ganó adeptos como un tratamiento adyuvante eficaz (73, 74).

La cirugía axilar ha sido durante mucho tiempo un componente estándar del tratamiento del cáncer de mama locorregional, aunque ahora la evidencia es clara sobre el hecho que la disección de ganglios linfáticos axilares de rutina no produce mejores resultados para todos los pacientes con cánceres de mama pequeños y en etapa muy temprana (75).

El ensayo del *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-32* incluyó 5,611 mujeres con cáncer de mama invasivo y ganglios linfáticos axilares clínicamente negativos. Las mujeres fueron asignadas al azar a biopsia del ganglio linfático centinela *versus* disección de ganglios linfáticos axilares. No se reportaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con respecto a la supervivencia o el control de la enfermedad locorregional. Se concluyó que para los

pacientes con ganglios linfáticos centinelas negativos, la disección de ganglios linfáticos axilares no estaba indicada (75).

La cirugía axilar no es el único enfoque para el control de enfermedades locorreccionales. El ensayo *After Mapping of the Axilla: Radiotherapy or Surgery* (AMAROS) evaluó si la radiación axilar proporciona un control regional de la enfermedad comparable a la disección de ganglios axilares, así como los efectos secundarios de estas terapias. Los pacientes que tenían un ganglio linfático centinela positivo se asignaron al azar a disección de ganglios axilares *versus* radioterapia axilar. En 5 años no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los 2 grupos con respecto a la recidiva axilar (0.43 % con disección axilar y 1.19 % con radiación). El linfedema fue más común en el grupo con disección de ganglios axilares (76). Con base en los resultados de AMAROS, la radiación axilar se consideró como una opción basada en la evidencia para el tratamiento locorreccionales en algunos pacientes, de lo contrario, estaría indicada la disección de ganglios axilares (76).

Terapia neoadyuvante

Uno de los beneficios de la terapia neoadyuvante (NAC) es reducir el estadio de un tumor. Tanto la quimioterapia como la terapia endocrina pueden usarse de forma neoadyuvante. Esto puede conducir a mejores resultados quirúrgicos y, en ciertos casos, hacer una cirugía conservadora de mama. La NAC parece tener un mayor impacto en los resultados de los subtipos de cáncer de mama más agresivos, como el cáncer de mama Luminal B, HER2 + y triple negativo (77).

Terapia endocrina

La terapia endocrina adyuvante está indicada para el tratamiento de cánceres de mama con receptores hormonales positivos (HR +). Se ha demostrado consistentemente que disminuye el riesgo de recurrencia y mejora la supervivencia (78, 79). Las opciones para la terapia endocrina oral incluyen tamoxifeno e inhibidores de la aromatasa (IA). El tamoxifeno es un modulador selectivo de los RE que actúa como antagonista de los RE en el tejido mamario. Se puede utilizar

eficazmente en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas. Los IA, solo pueden usarse en mujeres posmenopáusicas. Los IA bloquean la conversión periférica de andrógenos en estrógenos, ya que las mujeres premenopáusicas todavía tienen su función ovárica y pueden superar potencialmente la inhibición de la aromatasa, los IA son ineficaces antes de la menopausia. Su uso debe ir acompañado de supresión ovárica cuando se utiliza en pacientes premenopáusicas. La supresión ovárica con terapia endocrina oral se usa especialmente en aquellas pacientes menores de 35 años (79).

La duración óptima de la terapia endocrina es de al menos 5 años, pero esta duración puede extenderse hasta 10 años en pacientes de mayor riesgo. La enfermedad de mayor riesgo engloba: tumor primario más grande, afectación de los ganglios linfáticos axilares, subtipo Luminal B y grado tumoral alto (80).

La elección de la terapia endocrina sistémica para el carcinoma ductal *in situ*, después de completar la terapia local depende de las características de la lesión. El papel fundamental de la terapia endocrina es prevenir la recurrencia local y reducir el riesgo de un cáncer de mama contralateral. En aproximadamente la mitad de las incidencias de recurrencia después de DCIS, ésta tiene un componente de carcinoma invasivo (81).

Cirugía conservadora

La cirugía conservadora de mama es la escisión completa del tumor primario con margen patológico negativo. La mayoría de los casos debe complementarse con radioterapia adyuvante, y es el tratamiento estándar en etapas tempranas. La cirugía conservadora y radioterapia adyuvante han demostrado resultados similares en cuanto a recurrencia locorregional, así como supervivencia global en comparación con la cirugía radical (82, 83).

Indicaciones de mastectomía

- Por elección de la paciente.
- Enfermedad multicéntrica sin posibilidad de márgenes libres con relación mama-tumor desfavorable para un buen resultado estético

- Dificultad para un seguimiento y vigilancia adecuada (84-87).

Cirugía oncoplástica

Se refiere a las técnicas de cirugía plástica para el reposicionamiento del tejido mamario sano después de una resección completa del tumor con márgenes negativos (10).

Disección radical de axila

Desde los resultados del estudio NSABP B-04 se estableció la separación de los conceptos de manejo de la mama y de la axila. Se considera como el procedimiento convencional en pacientes que recibirán manejo quirúrgico primario post neoadyuvancia y que presentaron enfermedad ganglionar inicial corroborada por biopsia o persistente (10).

La extensión anatómica del procedimiento deberá contener Niveles I y II, reservando el Nivel III para casos en los que durante el procedimiento quirúrgico se encuentre afección clínica macroscópica. Respecto a la extensión en el número de ganglios, la recomendación considera como óptima una cosecha ganglionar de al menos 10 ganglios (riesgo de recurrencia de < 10 ganglios del 5 al 21 % *versus* 3 al 5% en > 10 ganglios) (10).

Pronóstico

Se han identificado diversos marcadores clínicos, patológicos y moleculares relacionados con el pronóstico del cáncer de mama, entre los que se encuentran la edad, tamaño tumoral, tiempo de evolución, paridad, obesidad, localización del tumor, tratamiento de reemplazo hormonal, estado ganglionar axilar, clasificación TNM, estadio clínico y clasificación molecular (88).

Otra de las clasificaciones de los marcadores de pronóstico en cáncer de mama los divide en 4 grupos, dependientes del hospedero, del tumor, del tratamiento y del efecto del tumor sobre el hospedero (89).

Se considera que los factores pronósticos histopatológicos en su mayoría son dependientes del tumor e incluyen los ganglios positivos, ruptura capsular,

extensión extracapsular, patrón histológico invasión o permeación vascular y linfática, grado patológico basado en la diferenciación nuclear, ploidía nuclear, necrosis tumoral, multicentricidad, cromatismo nuclear, desmoplasia y elastosis (88).

El estado de los receptores hormonales, es decir de los RE y RP, así como de HER2/Neu, Ki-67, p53, antígeno carcinoembrionario y ciclo oxigenasa, también han sido considerados como marcadores de pronóstico en cáncer de mama, aunque los primeros 5 son los que han demostrado mayor asociación con el pronóstico de las pacientes (88).

Gracias al avance la tecnología tanto en genética, genómica y proteómica, actualmente se encuentran en estudio múltiples biomarcadores moleculares, los cuales son cuidadosamente seleccionados a partir del análisis de las diferentes vías moleculares involucradas en el inicio y progresión del cáncer de mama. Una de las vías que recientemente ha adquirido importancia en el estudio de la fisiopatología del cáncer de mama es la respuesta inmune y la inflamación local y sistémica. A continuación, se revisan algunos de los antecedentes más importantes de la potencial asociación de la respuesta inmune, inflamación y cáncer de mama.

ANTECEDENTES

A partir del descubrimiento realizado por Rudolph Virchow en 1863 sobre la infiltración de los leucocitos dentro del tejido tumoral, se han realizado múltiples estudios para confirmar el papel que desempeña el sistema inmune y la inflamación en la proliferación tumoral, angiogénesis y metástasis (89, 90).

El sistema inmune produce citocinas inhibitoras tumorales que activan a las células T ayudadoras para destruir las células tumorales y potenciar la respuesta antitumoral. Las células T ayudadoras se clasifican en Th1 y Th2, las primeras activan la inmunidad antitumoral y las segundas disminuyen la respuesta de las Th1 y potencian la respuesta humoral protumoral. El equilibrio entre la respuesta Th1 y Th2 juega un papel importante en el desarrollo y progresión del cáncer de mama (89, 91-93).

Las células Th1 y Th2 se caracterizan por la producción y liberación de patrones específicos de citocinas tales como interferón (IFN)- γ , factor de necrosis tumoral (TNF)- α e interleucina (IL)-1-RA para Th1 e IL-10, IL-6 e IL-13 para Th2 (89).

La evidencia sugiere que la respuesta inflamatoria puede estar involucrada en la fisiopatología del cáncer de mama a través de la producción de radicales libres y el daño subsecuente al DNA, así como la promoción de la supervivencia de las células transformadas (89, 92). Incluso, algunos estudios han mostrado que los niveles de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias en saliva se correlacionan con las características clinicopatológicas del cáncer de mama, particularmente con un mayor nivel de todas las citocinas en los estadios avanzados del cáncer de mama y bajo nivel de diferenciación tumoral (94). En la Tabla IV se muestran algunos de los estudios sobre la posible asociación del cáncer de mama (características histopatológicas y clasificación molecular) con algunos marcadores de respuesta inflamatoria local o sistémica.

Marcadores de inflamación local o sistémica y su asociación con características histopatológicas o clasificación molecular del cáncer de mama.			
Autor	Objetivo	Material y métodos / resultados	Conclusiones
Romero S, et al. 2019 (95)	Caracterización molecular de la actividad citolítica y estado de inflamación tumoral en cáncer de mama triple negativo (TNBC).	Se realizaron perfiles de expresión génica de 54 casos de TNBC, los cuales mostraron tres grupos de TNBC con características inmunitarias únicas, un grupo con un fenotipo de inflamación de células T, un grupo definido como neoplasias malignas excluidas de células T y un último grupo con fenotipo intermedio. El índice plaquetas/linfocitos (PLR) un parámetro sanguíneo de inflamación sistémica prequirúrgico correlacionó negativamente con la actividad citolítica tumoral local y el microambiente inflamado por las células T, mientras que el puntaje de agresividad tumoral correlacionó positivamente con el PLR.	Los parámetros de inflamación sistémica sanguíneos pueden ser marcadores fiables e informativos del microambiente tumoral inmunitario local en pacientes TNBC y podrían ser estudiados para descifrar las propiedades del infiltrado tumoral y, en consecuencia, seleccionar terapias más adecuadas.
Hutchinson K, et al. 2021 (96)	Estudiar los perfiles genómicos y transcriptómicos de pares de tumores TNBC.	Se realizó secuenciación dirigida del exoma y secuenciación completa del transcriptoma de 43 pares de TNBC primarios y metastásicos. Se evaluaron los perfiles de mutación somática, carga mutacional tumoral, subtipos moleculares y patrones de expresión génica relacionados a inmunidad. Se identificó aumento en los fenotipos tipo basal 1 definidos por Lehmann/Pietenpol y mesenquimatoso, así como disminución en el fenotipo inmunomodulador y en el fenotipo inmunoadivado de tipo basal definido por Burnstein. Entre los genes sub expresados de las metástasis, las vías de <i>Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes</i> (KEGG) relacionadas con el sistema inmunitario y los términos <i>Gene Ontology</i> (GO) se enriquecieron, y la expresión de genes inmunomoduladores y el porcentaje de linfocitos infiltrantes de tumores estromales (TILs) se redujo.	Los análisis transcriptómicos e inmunohistoquímicos revelaron firmas de expresión génica de activación inmunitaria y reducción significativa de TILs en TNBC recurrentes, situación que pudiera explicar la falla de agentes inmunoterapéuticos en TNBC multitratados.
Mohammed A, et al. 2021 (97)	Analizar la mutación en las propiedades fisicoquímicas y la estructura del gen de la interleucina (IL)-17A en el desarrollo del cáncer de mama utilizando métodos bioinformáticos.	Se analizaron 60 muestras de sangre de mujeres con cáncer de mama de 25 a 75 años y 20 mujeres sanas en el mismo rango de edad. Se analizaron las deleciones y mutaciones por BLAST, así como, las propiedades fisicoquímicas de la IL-17A, como la naturaleza hidrofílica, la estructura alfa-helicoidal y 3D. Las mutaciones en el gen <i>IL-17A</i> afectan la estructura y las propiedades fisicoquímicas del complejo proteico.	La proteína IL-17A puede ser considerada como un marcador mamario para diagnosticar cáncer de mama. El efecto de las mutaciones sobre la traducción incluyendo la estabilidad y las funciones apropiadas, resulta en pérdida o ganancia de función.
Belskaya L, et al. 2022 (94)	Comparar el perfil de citocinas salivales de pacientes con cáncer de mama de acuerdo con las características clínico-patológicas del tumor.	Se incluyeron 113 mujeres con cáncer de mama y 111 con fibroadenomas mamarios. Se recolectaron muestras de saliva pretratamiento y se evaluó el contenido de citocinas (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, MCP-1 y TNF- α), mismo que correlacionó con las características clínico-patológicas. Las citocinas salivales aumentaron en estadios avanzados y con bajo grado de diferenciación tumoral, excepto MCP-1, la cual se elevó en el cáncer de mama bien diferenciado. MCP-1, IL-1 β , IL-2, IL-4 e IL-10 se incrementaron en TNBC.	Es necesario evaluar el perfil de citocinas salivales como marcador de pronóstico de la enfermedad, particularmente durante el tratamiento para controlar la recaída.
Korlirma A, et al. 2022 (98)	Conocer el panorama inmunológico de los TNBC al estratificarlos en subtipos	Se perfilaron 730 genes inmunes en 88 muestras TNBC hindúes mediante la plataforma Nano-String. Se establecieron los inmunotipos con el enfoque de	Los inmunotipos de TNBC muestran diferentes pronósticos, infiltraciones inmunitarias,

	<p>inmuno-específicos (inmunotipos) para descifrar las presentaciones moleculares y celulares, eventos de señalización celular y asociarlos con los resultados clínicos y posibles opciones de tratamiento.</p>	<p>aprendizaje automatizado basado en factorización de matriz no negativa y se validó con 422 TNBC occidentales. Se identificaron 3 inmunotipos robustos basados en transcriptomas de ambos TNBC. El inmunotipo 1 con claudina baja e inmunomoduladores, inflamación aguda, patrones moleculares asociados a daño, señalización relacionada al receptor de células T y específica de quimiocinas, presentación de antígenos y vías de mimetismo viral, tenía infiltrados densos de TILs y perfiles de respuesta Th1, tumores pequeños, estado premenopáusico y mejor pronóstico. El inmunotipo 2 estaba enriquecido para respuestas Th2/Th17, células reguladoras CD4+, inmunotipos basales/mesenquimales y un pronóstico intermedio. El inmunotipo 3 expresó genes/proteínas inmunes innatas, incluidas las que representan infiltraciones mieloides (validadas por inmunohistoquímica espacial), y tuvo una supervivencia deficiente.</p>	<p>señalización, inflamación aguda/crónica que conduce a la muerte celular inmunogénica de las células cancerosas y repuestas distintas a las inmunoterapias. La expresión de genes inmunitarios en los TNBC hindúes y occidentales es similar, por lo que las terapias dirigidas al microambiente inmunológico pueden ser efectivas en ambas poblaciones.</p>
<p>Cairat M, et al. 2022 (89)</p>	<p>Examinar si las concentraciones circulantes previas al diagnóstico de adiponectina, leptina, proteína c reactiva (CRP), factor de necrosis tumoral-α (TNF-α), interferón (IFN)-γ y 6 IL se asocian con el riesgo de cáncer de mama en general y por estado menopáusico.</p>	<p>Se analizaron los niveles prediagnóstico de marcadores inflamatorios de 1,558 casos y 1,558 controles de la cohorte de Investigación Prospectiva Europea sobre el Cáncer y la Nutrición (EPIC). No se observó asociación entre los marcadores inflamatorios y el riesgo de cáncer de mama. En mujeres premenopáusicas, se observó asociación inversa límite para leptina, índice leptina-adiponectina y CRP y asociación directa en mujeres posmenopáusicas. Ajustar el modelo por el índice de masa corporal (IMC) fortaleció las estimaciones en mujeres premenopáusicas, pero atenuó los estimados en mujeres posmenopáusicas.</p>	<p>La asociación entre CRP, leptina y el índice leptina-adiponectina con el riesgo de cáncer de mama pueden representar el efecto dual de la obesidad y el estado menopáusico.</p>
<p>Ream M, et al. 2022 (99)</p>	<p>Se compararon los niveles de citocinas inflamatorias séricas IL-6, IL-1β y TNF-α al manejar el estrés con terapia cognitivo conductual (TCC) y técnicas de relajación (TR) grupales breves <i>versus</i> educación en salud (ES) mujeres con cáncer de mama y sobrepeso (SP) u obesidad (OB) <i>versus</i> con peso normal (PN), durante el tratamiento primario.</p>	<p>Se incluyeron 153 pacientes posoperadas de cáncer de mama estadio 0-III con SP u OB, antes del inicio de quimioterapia adyuvante. Se aleatorizaron a recibir TCC y TR <i>versus</i> ES durante 5 semanas. Se analizaron las citocinas mediante ELISA al inicio del estudio y seis meses después. Se controlaron la edad, estadio clínico, etnicidad y resultado. Se encontró mayor IL-6 e IL-1β en mujeres con SP y OB <i>versus</i> NP al inicio del estudio. La IL-6 disminuyó a los seis meses en mujeres con SP y OB que recibieron TCC y TR <i>versus</i> ES.</p>	<p>Las mujeres con cáncer de mama y SP u OB con diagnóstico reciente de cáncer de mama tienen mayor nivel de IL-6 e IL-1β en suero después de la cirugía. El manejo breve del estrés en mujeres con cáncer de mama y tratamiento primario puede reducir los niveles de marcadores inflamatorios que se sabe aumentan durante la neoadyuvancia y así, promover mejores resultados.</p>
<p>Radin A, et al. 2022 (100)</p>	<p>Evaluar las diferencias en el funcionamiento físico y mental posoperatorio, dolor, fatiga y marcadores inflamatorios sistémicos (IL-6, TNF-α y CRP) en mujeres con cáncer de</p>	<p>Las mujeres con mastectomía tuvieron un funcionamiento físico menor y altos niveles de CRP <i>versus</i> las de lumpectomía y mayor TNF-α <i>versus</i> el grupo no quirúrgico. Las mujeres con mastectomía bilateral tuvieron mayor dolor y fatiga <i>versus</i> las de lumpectomía. Todos los grupos con cirugía tuvieron mayor IL-6 que el</p>	<p>La mastectomía <i>versus</i> lumpectomía o no cirugía se asocia con concentraciones más altas de marcadores inflamatorios sistémicos.</p>

	mama en estadios tempranos tratadas o no quirúrgicamente.	grupo no quirúrgico. Una cirugía más extensa se asoció con menor calidad de vida relacionada a la salud.	
Schreier S, et al. 2022 (101)	Evaluar la detección de inflamación sistémica relacionada a CD44 para la evaluación del cáncer residual.	Las células raras CD44+/CD45- de donadores sanos sin cáncer y con cáncer fueron enriquecidas mediante depleción de CD45 y analizadas por microscopia inmunofluorescente. Se realizó un análisis bajo la curva en donde se encontró que el valor predictivo positivo de inflamación sistémica asociada a malignidad del subtipo celular raro CD44+ con un alto índice morfológico fue de 87 %. La frecuencia de inflamación sostenida en el cáncer residual fue de 78 %.	Las células raras CD44+ y subtipos denotan una mejora en la detección de la enfermedad residual del cáncer y pueden proporcionar una medida objetiva y alternativa de la carga de la enfermedad en cáncer de mama en estadio temprano.
Schauer T, et al. 2023 (102)	Evaluar la asociación entre la intensidad relativa de la dosis (RDI) baja (< 85 %) y los factores previos a la quimioterapia, incluyendo las características relacionadas con el paciente (edad, IMC, comorbilidad, área de superficie corporal [BMI]), el tratamiento (estadio, estado de receptores hormonales, duración de quimioterapia, dosis de quimioterapia y factor estimulante de colonias de granulocitos) y los marcadores de inflamación (IL-6, IL-8, IL-10, CRP y TNF- α).	Se evaluaron 267 pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos programados para quimioterapia neoadyuvante en el ensayo de Entrenamiento físico y cáncer (Phys-Can). Un RDI bajo ocurrió en 31 pacientes (12%). El análisis univariado mostró asociación significativa de la duración de quimioterapia superior a 20 semanas, dosis de quimioterapia, nivel pre-quimioterapia de IL-8 y de TNF- α . El análisis multivariado mostró asociación significativa de una bajo RDI con IL-8 y TNF- α .	Niveles pre-quimioterapia de IL-8 y TNF- α se asocian con RDI bajo de quimioterapia en cáncer de mama, por lo que dichos marcadores pueden ayudar a identificar pacientes en riesgo de experimentar reducciones de dosis.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se han identificado diversos factores clínicos, histopatológicos y moleculares como potenciales biomarcadores de pronóstico y algunos de ellos como potenciales blancos terapéuticos en cáncer de mama. En una búsqueda de nuevos indicadores de pronóstico asociados a progresión, recurrencia y/o supervivencia global en cáncer de mama, se ha incursionado en la búsqueda de biomarcadores de inflamación sistémica. A la fecha se ha propuesto e incluso verificado en algunos estudios la asociación de la expresión de marcadores de inflamación local y sistémica con algunos marcadores de pronóstico validados y que incluyen ciertas características clínicas, histopatológicas y clasificación molecular. Hasta donde tenemos conocimiento, solo se ha realizado un estudio a nivel mundial en el que se evaluaron los niveles de expresión de citocinas inflamatorias en saliva de mujeres con cáncer de mama y su asociación con las características clínico-patológicas.

Por lo que surge la siguiente pregunta de investigación:

En mujeres con cáncer de mama temprano (Estadios clínicos 0, I y II) atendidas en la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala", IMSS:

¿Existen diferencias en la expresión prequirúrgica de marcadores de inflamación séricos en función de las características histopatológicas tumorales?

JUSTIFICACIÓN

El bajo costo, la recolección dinámica y la fácil accesibilidad a las herramientas para evaluar marcadores de inflamación sérica en comparación con la detección de inflamación tumoral, hacen que, de haber diferencias en la expresión prequirúrgica de los marcadores de inflamación (citocinas) evaluados en este estudio en función de las características histopatológicas, pudieran en un futuro constituir factores de pronóstico confiables, accesibles y prometedores, así ser susceptibles de abordarse como blancos terapéuticos para mejorar el manejo y por lo tanto el pronóstico en pacientes con cáncer de mama temprano.

OBJETIVOS

Objetivo general

Comparar la expresión prequirúrgica de marcadores de inflamación séricos en función de las características histopatológicas tumorales en mujeres con cáncer de mama temprano.

Objetivos específicos

- Describir las características histopatológicas tumorales (estadio clínico, estadio patológico, tamaño tumoral patológico, tipo histológico, grado histológico, invasión linfovascular, bordes tumorales, necrosis tumoral, ganglios linfáticos disecados y metastásicos, índice ganglionar metastásico, expresión de receptores de estrógenos, receptores de progesterona, HER2/Neu y clasificación molecular) en mujeres con cáncer de mama temprano (Estadios clínicos 0, I y II).
- Describir la expresión prequirúrgica de marcadores de inflamación (citocinas) séricos mediante el sistema *Bio-Plex Pro Human Cytokine 37-plex Assay*.
- Comparar la expresión prequirúrgica de marcadores de inflamación (citocinas) séricos mediante el sistema *Bio-Plex Pro Human Cytokine 37-plex Assay* en función de las características histopatológicas tumorales (estadio clínico, estadio patológico, tamaño tumoral patológico, tipo histológico, grado histológico, invasión linfovascular, bordes tumorales, necrosis tumoral, ganglios linfáticos disecados y metastásicos, índice ganglionar metastásico, expresión de receptores de estrógenos, receptores de progesterona, HER2/Neu y clasificación molecular) en mujeres con cáncer de mama temprano (Estadios clínicos 0, I y II).

HIPÓTESIS

Las mujeres con cáncer de mama temprano con mayor estadio clínico y patológico; mayor tamaño tumoral patológico y grado histológico; tipo histológico lobulillar; invasión linfovascular; bordes tumorales positivos; necrosis tumoral; mayor número de ganglios disecados, metastásicos e índice ganglionar metastásico; ER, PR y HER2/Neu negativo; y clasificación molecular Luminal B o triple negativo tendrán mayor nivel de expresión prequirúrgica de los marcadores de inflamación (citocinas) séricos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio observacional, longitudinal, prospectivo, analítico, comparativo.

Ubicación

UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala", IMSS.

Población de estudio

Mujeres atendidas en el servicio de oncología mamaria de la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala", IMSS, con diagnóstico de cáncer de mama que hubieran participado en el proyecto de investigación titulado "Efecto de la técnica anestésica en cirugía oncológica conservadora de mama sobre la expresión de marcadores de inflamación, de células *natural killer* y de células tumorales circulantes", con número de registro R-2019-3606-018 por el Comité Local de Investigación en Salud 3606 de la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala", IMSS, en el periodo comprendido entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2022.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

Mujeres con diagnóstico de cáncer de mama:

- Participantes del proyecto de investigación "Efecto de la técnica anestésica en cirugía oncológica conservadora de mama sobre la expresión de marcadores de inflamación, de células *natural killer* y de células tumorales circulantes", con número de registro R-2019-3606-018, que aceptaron participar en dicho estudio y otros derivados de el y que cumplieron con los siguientes criterios:
- Derechohabientes del IMSS.
- Entre 20 y 70 años de edad.
- En estadios clínicos tempranos (0, I y II).

- Programadas para cirugía oncológica en la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala", IMSS.
- Que contaban con resultados del análisis del nivel de expresión prequirúrgica de los marcadores de inflamación (citocinas) séricos mediante el sistema *Bio-Plex Pro Human Cytokine 37-plex Assay*.
- Que contaban con información sobre las características histopatológicas del cáncer de mama.

Criterios de exclusión

Mujeres con diagnóstico de cáncer de mama con:

- Antecedente de tratamiento quimioterapéutico
- Antecedente de tratamiento radioterapéutico
- Antecedente de otro cáncer primario
- Infección aguda o crónica
- Enfermedad autoinmune
- Enfermedad renal
- Anemia hemolítica
- Transfusión de hemoconcentrado 3 meses previos
- Tratamiento con esteroides en los 3 meses previos
- Tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos 15 días previos.
- Tratamiento con medicina homeopática o tradicional con hierbas.

Criterios de eliminación

- Mujeres cuyo resultado histopatológico definitivo no fue cáncer de mama (fueron considerados como controles).

Variables

Identificación de las variables

- *Variables descriptoras o universales*

Edad e índice de masa corporal.

- *Variable independiente*

Expresión prequirúrgica de marcadores de inflamación (citocinas) séricos mediante el sistema *Bio-Plex Pro Human Cytokine 37-plex Assay*.

- *Variables dependientes*

Estadio clínico, estadio patológico, tamaño tumoral patológico, tipo histológico, grado histológico, invasión linfovascular, bordes tumorales, necrosis tumoral, ganglios linfáticos disecados y metastásicos, índice ganglionar metastásico, expresión de receptores de estrógenos, receptores de progesterona, HER2/Neu y clasificación molecular.

Definición operacional de la entidad nosológica

Cáncer de mama temprano: reporte en el expediente clínico de cáncer de mama en estadios clínicos tempranos (0, I y II) al momento del diagnóstico.

Definición de las variables

VARIABLES DESCRIPTORAS				
Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Unidad de medición
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de las pacientes hasta el diagnóstico de cáncer de mama.	Cuantitativa continua	Años
Índice de masa corporal (IMC)	Peso de una persona en kilogramos dividido por el cuadrado de la estatura en metros. Es un método de evaluación para la categoría del peso (<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>).	Peso de la mujer al momento del diagnóstico de cáncer de mama, expresado en kilogramos dividido por el cuadrado de la estatura expresada en metros y reportado en el expediente clínico.	Cuantitativa continua, después se ordinalizará	Kg/m ² Insuficiente: < 18.5 Normopeso: 18.5 - 24.9 Sobrepeso Grado I: 25 - 26.9 Sobrepeso Grado II (preobesidad): 27 - 29.9 Obesidad Tipo I: 30 - 34.9 Obesidad Tipo II: 35 - 39.9 Obesidad Tipo III (mórbida): 40 - 49.9 Obesidad Tipo IV (extrema): > 50
VARIABLE INDEPENDIENTE				
Expresión prequirúrgica de marcadores de inflamación (citocinas)	Valor cuantitativo de marcadores de inflamación a nivel proteína en suero del panel de 37 citocinas incluidas en el sistema <i>Bio-Plex Pro Human Inflammation Panel 1</i> , 37-Plex #171AL001M, el cual se analiza mediante ensayo multiplex basado en reacción antígeno anticuerpo con perlas inmunomagnéticas.	Valor cuantitativo reportado en el proyecto de investigación R-2019-3606-018 de los marcadores de inflamación de un panel de 37 citocinas incluidas en el sistema <i>Bio-Plex Pro Human Inflammation Panel 1</i> , 37-Plex #171AL001M, el cual se analiza antes de la cirugía oncológica de mama mediante ensayo multiplex que incluye perlas magnéticas acopladas premezcladas, anticuerpos de detección, curvas estándar, reactivos y diluyentes.	Cuantitativa continua	pg/dL De cada una de las siguientes citocinas: <ul style="list-style-type: none"> ● APRIL / TNFSF13 ● BAFF / TNFSF13B ● sCD30 / TNFRSF8 ● sCD163 ● Chitinase-3-like 1 ● gp130 / sIL-6Rβ ● IFN-α2 ● IFN-β ● IFN-γ ● IL-2 ● sIL-6Rα ● IL-8 ● IL-10 ● IL-11 ● IL-12 (p40) ● IL-12 (p70) ● IL-19 ● IL-20 ● IL-22 ● IL-26

				<ul style="list-style-type: none"> • IL-27 (p28) • IL-28A / IFN-λ2 • IL-29/IFN-λ1 • IL-32 • IL-34 • IL-35 • LIGHT / TNFSF14 • MMP-1 • MMP-2 • MMP-3 • Osteocalcin • Osteopontin • Pentraxin-3 • sTNF-R1 • sTNF-R2 • TSLP • TWEAK / TNFSF12
VARIABLES DEPENDIENTES				
Estadio clínico	Extensión anatómica de un tumor maligno de la mama y la extensión de su propagación local, regional o en sitios distantes. Basada en la etapificación clínica para cáncer de mama de la <i>American Joint Committee on Cancer</i> (TNM) (Anexo 1).	Reporte en el expediente clínico de la extensión anatómica de un tumor maligno de la mama y la extensión de su propagación local, regional o en sitios distantes. Basada en la etapificación clínica para cáncer de mama de la <i>American Joint Committee on Cancer</i> (TNM).	Ordinal	0 = 0 IA y IB = 1 IIA y IIB= 2
Estadio patológico	Extensión anatómica de un tumor maligno de la mama y la extensión de su propagación local, regional o en sitios distantes. Basada en la etapificación patológica para cáncer de mama de la <i>American Joint Committee on Cancer</i> (TNM) (Anexo 1).	Reporte en el expediente clínico de la extensión anatómica de un tumor maligno de la mama y la extensión de su propagación local, regional o en sitios distantes. Basada en la etapificación patológica para cáncer de mama de la <i>American Joint Committee on Cancer</i> (TNM).	Ordinal	0 = 0 IA y IB = 1 IIA y IIB= 2
Tamaño tumoral patológico	Medida del tumor en su diámetro mayor en el análisis patológico.	Reporte en expediente de la medida del tumor en su diámetro mayor, determinado por medición patológica.	Cuantitativa	Centímetros (cm)
Tipo histológico	Clasificación del cáncer de mama según su lugar de origen, su carácter (<i>in situ</i> o invasivo) y patrón estructural.	Reporte en expediente de la clasificación histológica del cáncer de mama.	Cualitativa	Ductal <i>in situ</i> Ductal infiltrante Lobulillar Mixto (especificar) Otro (especificar)
Grado histológico	Grado de diferenciación de un tumor.	Reporte en el expediente clínico del grado de diferenciación del tumor mamario,	Cuantitativa discreta, posteriormente se categorizará.	Puntaje Categorización

		mediante el sistema de Scarff-Bloom-Richardson modificado.		3 - 5 = bien diferenciados (grado 1) 6 y 7 = moderadamente diferenciados (grado 2) 8 y 9 = poco diferenciados (grado 3)
Invasión linfovascular	Invasión de células tumorales hacia vasos sanguíneos y/o linfáticos.	Reporte en el expediente clínico de invasión de células tumorales hacia vasos sanguíneos y/o linfáticos.	Cualitativa dicotómica	Presente Ausente
Bordes tumorales	Distancia entre las células tumorales y el borde marcado con tinta de la pieza extirpada.	Reporte en el expediente clínico de la distancia entre las células tumorales y el borde marcado con tinta de la pieza extirpada.	Cualitativa dicotómica	Positivo Negativo
Necrosis tumoral	Células de cáncer de mama muertas en la muestra de tejido.	Reporte en el expediente clínico de células de cáncer de mama muertas en la muestra de tejido.	Cualitativa dicotómica	Positiva Negativa
Ganglios linfáticos disecados	Ganglios linfáticos disecados durante la cirugía oncológica.	Número total de ganglios linfáticos reportados en el resultado definitivo de la disección ganglionar.	Cuantitativa discreta	Número de ganglios
Ganglios linfáticos metastásicos	Ganglios linfáticos disecados durante la cirugía oncológica positivos a cáncer en el análisis patológico.	Número total de ganglios linfáticos disecados durante la cirugía oncológica positivos a cáncer en el análisis patológico.	Cuantitativa discreta	Número de ganglios metastásicos
Índice ganglionar metastásico	Relación del número de ganglios linfáticos positivos a metástasis dividido por el número de ganglios disecados.	Reporte en el expediente clínico de la relación del número de ganglios linfáticos positivos a metástasis dividido por el número de ganglios disecados.	Cuantitativa continua	Valor del índice
Expresión de receptores de estrógenos (RE)	Cantidad relativa de expresión de los RE mediante inmunohistoquímica.	Reporte en expediente clínico de la expresión de los RE en tejido tumoral mamario mediante inmunohistoquímica (reacción antígeno-anticuerpo).	Cualitativa dicotómica	Negativo Positivo
Expresión de receptores de progesterona (RP)	Cantidad relativa de expresión de los RP estrógeno mediante inmunohistoquímica.	Reporte en expediente clínico de la expresión de los RP en tejido tumoral mamario mediante inmunohistoquímica (reacción antígeno-anticuerpo).	Cualitativa dicotómica	Negativo Positivo
Expresión de HER2/Neu	Cantidad relativa de expresión de HER2/Neu.	Reporte en expediente clínico de la expresión de HER2/Neu en tejido tumoral mamario mediante inmunohistoquímica (reacción antígeno- anticuerpo).	Cualitativa nominal	Negativo Positivo Indeterminado
Clasificación molecular	Clasificación molecular del cáncer de mama basada en la expresión de RE, RP y HER2/Neu	Reporte en expediente clínico de la expresión de RE, RP y HER2/Neu en tejido tumoral mamario mediante inmunohistoquímica (reacción antígeno- anticuerpo).	Cualitativa nominal	Luminal A: RE positivo, RP negativo o positivo y HER2/Neu negativo. Luminal B: RE positivo, RP negativo o positivo y HER2/Neu positivo. Triple negativo: RE negativo, RP negativo y HER2/Neu negativo. HER2/Neu enriquecido: RE negativo, RP negativo y HER2/Neu positivo.

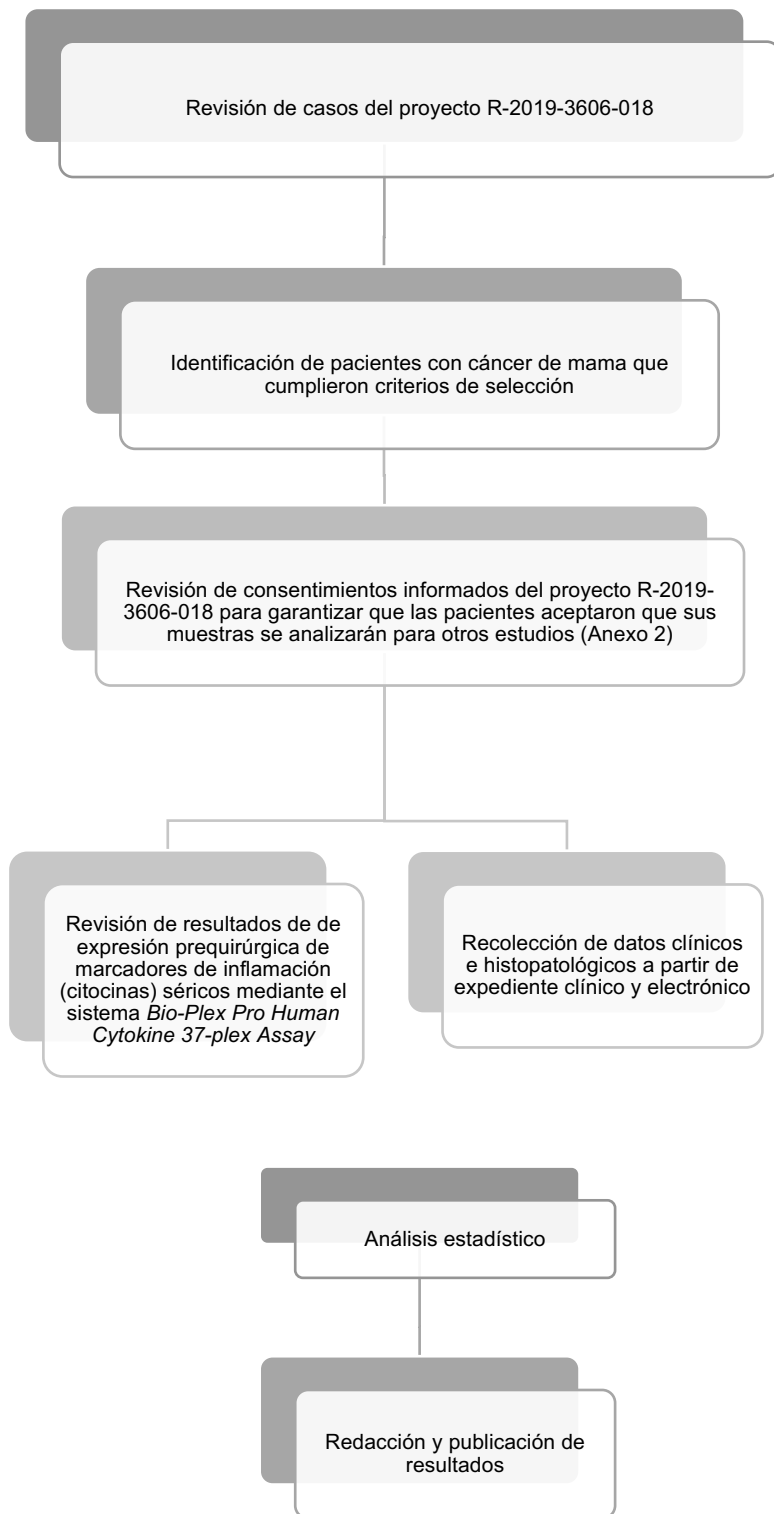
Muestra**Muestreo**

No probabilístico de casos consecutivos.

Tamaño de muestra

Por periodo de estudio: todas las participantes del proyecto de investigación “Efecto de la técnica anestésica en cirugía oncológica conservadora de mama sobre la expresión de marcadores de inflamación, de células *natural killer* y de células tumorales circulantes”, con número de registro R-2019-3606-018, que aceptaron participar en dicho estudio y otros derivados en el periodo comprendido entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2022.

ESTRATEGIA DE TRABAJO



RECOLECCIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Toda la información se recolectó en una hoja diseñada exclusivamente para ese fin (Anexo 4).

Se realizó análisis estadístico descriptivo mediante gráficos y tablas de frecuencias para las variables cualitativas y mediante medidas de tendencia central y de dispersión de las variables cuantitativas. De acuerdo con la distribución de la expresión sérica prequirúrgica de cada uno de los 37 biomarcadores de inflamación se realizó prueba T de Student o U de Mann-Whitney para evaluar diferencias según las variables histopatológicas de 2 niveles, con prueba ANOVA o Kruskal-Wallis según las variables histopatológicas de 3 o más niveles y con prueba de correlación de Pearson o Spearman para las variables histopatológicas cuantitativas. Se consideró un nivel de significancia de $p \leq 0.05$.

PROCESAMIENTO DE DATOS

Se utilizó Software Microsoft Excel para Mac, Versión 16.71 (23031200) para la elaboración de la base de datos.

El análisis de datos se llevó a cabo con el paquete estadístico SPSS IBM para Mac, Versión 25.

ASPECTOS ÉTICOS

1. El investigador garantiza que este estudio tuvo apego a la legislación y reglamentación de la Ley General de salud en materia de Investigación para la Salud, lo que brinda mayor protección a los sujetos del estudio.
2. De acuerdo al artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, este proyecto se consideró como investigación sin riesgo, ya que únicamente se consultó la base de datos del proyecto de investigación “Efecto de la técnica anestésica en cirugía oncológica conservadora de mama sobre la expresión de marcadores de inflamación, de células *natural killer* y de células tumorales circulantes”, con número de registro R-2019-3606-018 por el Comité Local de Investigación en Salud 3606 de la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala", IMSS (se anexa carta de consentimiento de dicho proyecto en el Anexo 2); así como registros del expediente clínico y electrónico.
3. Los procedimientos de este estudio se apegaron a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación y se llevarán a cabo en plena conformidad con los siguientes principios de la “Declaración de Helsinki” (y sus enmiendas en Tokio, Venecia, Hong Kong y Sudáfrica) donde el investigador garantiza que:
 - a. Se realizó una búsqueda minuciosa de la literatura científica sobre el tema a realizar.
 - b. Este protocolo fue sometido a evaluación por el el Comité Local de Investigación en Salud y el Comité de Ética en Investigación de la UMAE HGO 4 “Luis Castelazo Ayala” del Instituto Mexicano del Seguro Social, con número de registro R-2013-3606-033.
 - c. Para el desarrollo de este proyecto se consultaron bases de datos o registros del expediente clínico y electrónico, y no se registraron datos confidenciales que permitieran la identificación de las participantes, sin embargo se solicitó exención de carta de consentimiento informado al Comité de Ética en Investigación (Anexo 3).

- d. Este protocolo fue realizado por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un equipo de médicos clínicamente competentes y certificados en su especialidad.
 - e. Este protocolo guardó la confidencialidad de las personas, ya que cada participante contaba con un número de folio para evitar su identificación, además el acceso a la base de datos requiere contraseña, misma que solo conoce el investigador responsable.
4. Se respetaron cabalmente los principios contenidos en el Código de Nuremberg y el Informe Belmont.

RESULTADOS.

Se revisó la base de datos del proyecto de investigación titulado “Efecto de la técnica anestésica en cirugía oncológica conservadora de mama sobre la expresión de marcadores de inflamación, de células *natural killer* y de células tumorales circulantes”, con número de registro R-2019-3606-018 por el Comité Local de Investigación en Salud 3606 de la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala", IMSS.

Se revisaron los consentimientos informados del proyecto R-2019-3606-018 para garantizar que las pacientes aceptaron que sus muestras se analizarán para otros estudios.

Se identificaron 34 casos, sin embargo, se contó con información sobre la expresión sérica prequirúrgica de los 37 biomarcadores de inflamación en 29 casos.

Se evaluó la distribución de las variables cuantitativas mediante prueba de Shapiro-Wilk y posteriormente se realizó análisis estadístico descriptivo mediante medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo a su distribución.

El tamaño tumoral patológico, la expresión de APRIL, BAFF, CD163, CHITINASE 3-LIKE, IFN-B, IL-6RA, IL-10, OSTEOCALCIN, OSTEPONTIN Y TNF-R1 mostraron distribución aproximada a la normal, por lo que se presentan como media y desviación estándar (DE), mientras que el resto de las variables se presentan como mediana, mínimo y máximo.

Las variables cualitativas se presentan mediante gráficos y tablas de frecuencias.

La mediana de edad de las pacientes incluidas en el análisis fue de 59 años con un mínimo de 28 y un máximo de 65 años, como se muestra en el Gráfico 1.

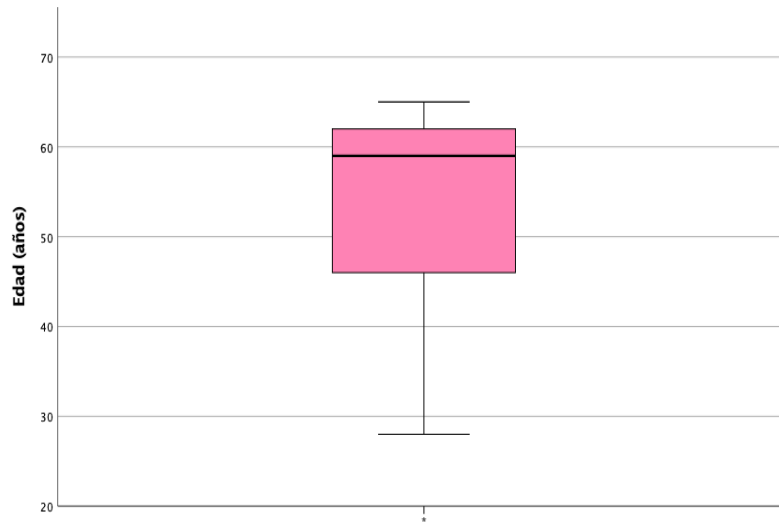


Gráfico 1. Distribución de la edad.

La frecuencia de la clasificación del IMC se muestra en la Grafico 2.

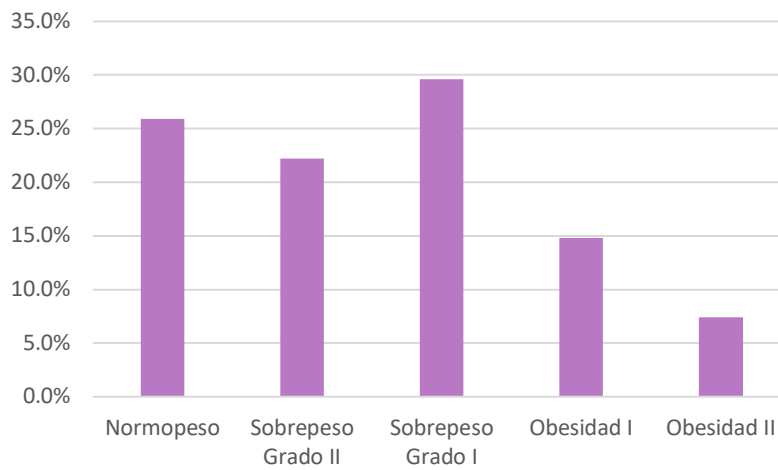


Gráfico 2. Frecuencia de la clasificación del IMC.

La frecuencia del estadio clínico y del estadio patológico se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Frecuencia del estadio clínico.

		N	%
Estadio clínico	0 Tis	1	3.45%
	I	22	75.86%
	II	6	20.68%

NA: No aplica.

En un caso no se identificó tumor al análisis patológico, sin embargo, la media del tamaño tumoral patológico en los 28 casos restantes fue de 17.79 ± 7.4 cm y su distribución se muestra en el Gráfico 3.

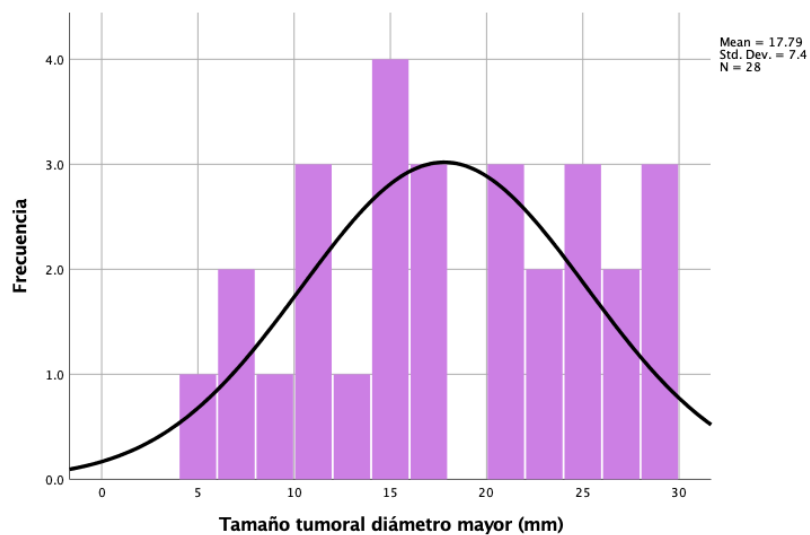


Gráfico 3. Distribución del tamaño tumoral patológico.

En 2 casos no se confirmó la presencia de cáncer en el análisis patológico definitivo, en un caso que no había tumor y en otro caso que se reportó un tipo histológico benigno. La frecuencia del tipo histológico se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Frecuencia del tipo histológico.

		N	%
Tipo histológico (único o mixto)	Mixto	15	51.70%
	NA	2	6.90%
	Único	12	41.40%
Tipo histológico 1	Benigno adenosis esclerosante	1	3.40%
	Carcinoma canalicular	1	3.40%
	Carcinoma ductal	3	10.30%
	Carcinoma ductal in situ	2	6.90%
	Carcinoma ductal infiltrante	9	31.00%
	Carcinoma ductal invasor	2	6.90%
	Carcinoma lobulillar	2	6.90%
	Carcinoma lobulillar infiltrante	2	6.90%
	Carcinoma lobulillar invasor	1	3.40%
	Carcinoma mucinoso	1	3.40%
	Carcinoma no especificado infiltrante	1	3.40%
	Carcinoma no especificado invasor	2	6.90%
	Carcinoma no especificado no invasor	1	3.40%
	No tumor/ No especificado	1	3.40%
	Tipo histológico 2	Carcinoma ductal	2
Carcinoma ductal in situ		8	27.60%
Carcinoma ductal infiltrante		1	3.40%
Carcinoma ductal invasor		1	3.40%
Carcinoma lobulillar		1	3.40%
Carcinoma no especificado invasor		1	3.40%
Carcinoma sólido+Carcinoma pleomórfico+Carcinoma de células anillo sello		1	3.40%
NA		14	48.30%

NA: no aplica.

Dado que en 2 de los 29 casos no se confirmó en el análisis patológico definitivo el diagnóstico de cáncer de mama, estos 2 casos fueron eliminados del siguiente análisis descriptivo e inferencial. El estadio patológico y grado histológico de los 27 casos se muestran en la Tabla 3 y 4, respectivamente.

Tabla 3. Frecuencia del estadio patológico.

		N	%
Estadio patológico	0	2	7.4%
	I	15	48.10%
	II	9	33.30%
	III	3	11.10%

Tabla 4. Frecuencia del grado histológico.

		N	%
Grado histológico	1	5	18.52%
	2	16	59.26%
	3	6	22.22%

La frecuencia de invasión linfovascular, bordes tumorales y necrosis tumoral se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5. Frecuencia del de invasión linfovascular, bordes tumorales y necrosis.

		N	%
Invasión linfovascular	No	14	51.90%
	Sí	13	48.10%
Bordes tumorales	Negativos	23	85.20%
	Positivos	4	14.80%
Necrosis	No	22	81.50%
	Sí	5	18.50%

La mediana de los ganglios resecaos fue de 6 con un mínimo de 0 y un máximo de 27, mientras la mediana de ganglios metastásicos fue de 0 con un mínimo de 0 y un máximo de 10; su distribución se muestra en el Gráfico 4.

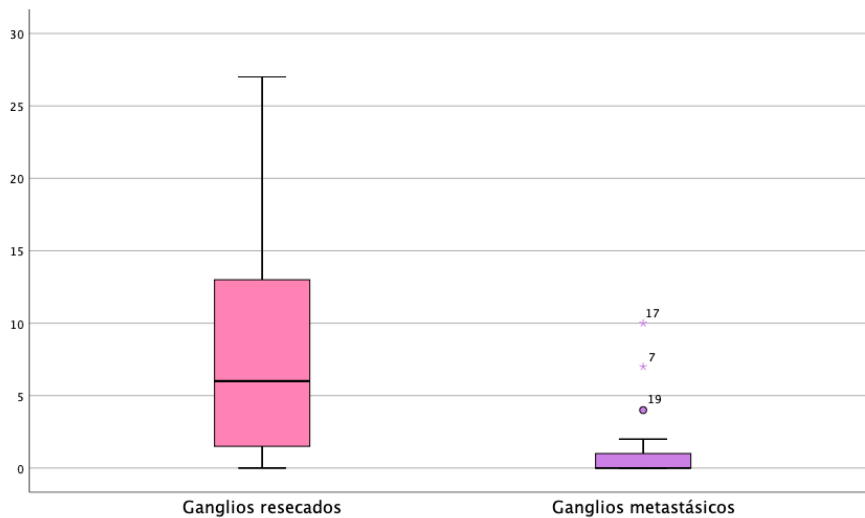


Gráfico 4. Distribución de los ganglios resecaos y metastásicos.

La mediana del índice metastásico ganglionar fue de 0 con un mínimo de 0 y un máximo de 1; su distribución se muestra en el Gráfico 5.



Gráfico 5. Distribución del índice metastásico ganglionar.

La frecuencia del estado de los receptores hormonales y de HER2/Neu, así como de la clasificación molecular se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6. Frecuencia estado de los receptores hormonales, HER2/Neu y clasificación molecular.

		N	%
Receptores de estrógenos	Negativo	4	14.80%
	Positivo	23	85.20%
Receptores de progesterona	Negativo	2	7.40%
	Positivo	25	92.60%
HER2/Neu	Negativo	22	81.5%
	Positivo	4	14.8%
	No especificado	1	3.7%
Clasificación molecular	HER2	1	3.70%
	Luminal A	20	74.10%
	Luminal B HER2 negativo	2	7.40%
	Luminal B HER2 positivo	3	11.10%
	Triple negativo	1	3.70%

De acuerdo con la distribución de la expresión sérica prequirúrgica de cada uno de los 37 biomarcadores de inflamación se realizó prueba T de Student o U de Mann-Whitney para evaluar diferencias según las variables histopatológicas de 2 niveles, con prueba ANOVA o Kruskal-Wallis según las variables histopatológicas de 3 o más niveles y con prueba de correlación de Pearson o Spearman para las variables histopatológicas cuantitativas.

En la Tabla 7 se muestra la comparación de la mediana de la expresión de citocinas con distribución no aproximada a la normal según el estadio clínico.

En la Tabla 8 se muestra la comparación de la media de la expresión de citocinas con distribución aproximada a la normal según el estadio clínico.

Tabla 7. Comparación de la expresión de citocinas con distribución no aproximada a la normal según el estadio clínico.

	Estadio clínico									p
	0			I			II			
	Mediana	Min	Max	Mediana	Min	Max	Mediana	Min	Max	
CD30	519.16	88.36	949.95	937	523.7	2334.68	1102.74	860.69	1577.96	0.381
GP130	40051.46	22010.59	58092.32	65309.26	48985.85	101430.93	62147.91	33313.82	84199.18	0.193
IFN-A2	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	27.23	0.7	0.7	13.62	0.654
IFN-G	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	11	0.05	0.05	5.94	0.808
IL-2	2.1	0.33	3.87	8.53	2.99	26.99	8.09	0.1	30.44	0.165
IL-8	2.1	2.1	2.1	2.1	2.1	5.4	2.1	1.58	6.76	0.873
IL-11	7.52	4.06	10.97	4.09	0.56	10.24	3.39	1.47	8.17	0.422
IL-12 (P40)	22.22	16.84	27.6	32.13	21.49	87.86	30.25	19.18	72.25	0.167
IL-12 (P70)	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	1.14	0.1	0.1	0.1	0.81
IL-19	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	47.73	0.2	0.2	0.2	0.81
IL-20	10.53	4.78	16.28	4.25	1.07	469.79	7.87	2.12	52.46	0.807
IL-22	2.8	1.1	4.49	1.1	1.1	433.62	1.1	1.1	46.4	0.671
IL-26	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	134.59	1.2	1.2	1.2	0.81
IL-27	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	1
IL-28A	10.38	5.4	15.35	15.84	1.25	49.47	13.63	1.8	35.65	0.685
IL-29	5.55	1.6	9.5	6.44	0.75	44.09	10.8	3.97	40.6	0.385
IL-32	21.77	11.94	31.59	29.97	10.26	115.85	35.22	8.58	83.15	0.579
IL-34	51.9	51.9	51.9	51.9	51.9	51.9	51.9	51.9	51.9	1
IL-35	9.1	3.7	14.5	3.7	2.24	104.24	3.7	3.7	175.65	0.953
LIGHT TNFSF14	10.2	10.2	10.2	10.2	10.2	10.2	10.2	10.2	10.2	1
MMP-1	85.68	56.81	114.54	76.84	11.35	313.11	120.5	33.7	333.61	0.731
MMP-2	39.7	39.7	39.7	39.7	39.7	39.7	39.7	39.7	39.7	1
MMP-3	79.46	28.5	130.41	65.56	28.5	735.35	139.83	28.5	506.43	0.624
PENTRAXIN- 3	5852.21	5222.37	6482.05	5758.03	1940.8	24061.55	4571.25	2205.57	19332.71	0.868
TNF-R2	119.07	115.16	122.97	142.77	79.93	298.1	169.82	112.48	197.07	0.345
TSLP	6.52	4.8	8.24	6.24	0.8	17.51	6.82	4.22	18.63	0.77
TWEAK TNFSF 12	5.61	0.5	10.71	0.5	0.5	40.9	2.53	0.5	7.73	0.306

Tabla 8. Comparación de la expresión de citocinas con distribución aproximada a la normal según el estadio clínico.

	Estadio clínico						p
	0		I		II		
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	
APRIL	65868.89	14288.56	51983.61	32852.12	47940.26	30815.73	0.790
BAFF	1829.42	2538.12	4108.53	2129.82	4636.53	1455.74	0.253
CD163	43697.65	28347.95	28418.75	15905.79	30069.56	12454.41	0.449
CHITINASE 3-LIKE	8105.51	223.08	7690.09	1180.68	8846.61	1297.9	0.133
IFN-B	43.13	24.08	47.24	12.45	49.61	11.91	0.824
IL-6RA	5762.66	2161.92	6736.28	1880.75	5575.66	1389.99	0.355
IL-10	2	1.98	4.3	3.09	6.64	1.92	0.105
OSTEOCALCIN	850.68	512.2	1080.45	522.35	972.76	502.4	0.787
OSTEOPONTIN	5711.14	99.65	5876.44	3525.06	6809.73	4234.39	0.851
TNF-R1	565.96	244.28	488.61	433.15	559.25	354.48	0.917

DE: desviación estándar.

En la Tabla 9 se muestra la comparación de la mediana de la expresión de citocinas con distribución no aproximada a la normal según el estadio patológico.

En la Tabla 10 se muestra la comparación de la media de la expresión de citocinas con distribución aproximada a la normal según el estadio patológico.

Tabla 9. Comparación de la expresión de citocinas con distribución no aproximada a la normal según el estadio patológico.

	Estadio patológico												p
	0			I			II			III			
	Mediana	Min	Max	Mediana	Min	Max	Mediana	Min	Max	Mediana	Min	Max	
CD30	519.16	88.36	949.95	937	523.7	1948.26	903.45	674.63	1842.05	1577.96	797.08	2334.68	0.442
GP130	40051.46	22010.59	58092.3	64315.2	48985.9	71214.6	70815.02	49165.92	101431	63139.36	33313.82	65456	0.047
IFN-A2	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	27.23	0.7	0.7	13.62	0.7	0.7	7.75	0.696
IFN-G	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	11	0.05	0.05	5.94	0.05	0.05	2.82	0.687
IL-2	2.1	0.33	3.87	8.53	2.11	26.99	7.66	0.1	30.44	10.85	5.04	21.24	0.187
IL-8	2.1	2.1	2.1	2.1	2.1	3.06	2.1	2.1	6.76	2.1	1.58	5.4	0.968
IL-11	7.52	4.06	10.97	4.13	1.47	10.24	3.57	0.56	8.17	4.16	1.24	4.67	0.470
IL-12 (P40)	22.22	16.84	27.6	32.13	21.49	87.86	30.62	19.18	72.25	31.38	24.56	65.81	0.344
IL-12 (P70)	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	1.14	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.783
IL-19	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	47.73	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.783
IL-20	10.53	4.78	16.28	5.06	1.07	469.79	3.6	2.12	52.46	27.46	2.12	32.53	0.711
IL-22	2.8	1.1	4.49	1.1	1.1	10.87	1.1	1.1	46.4	1.1	1.1	433.62	0.449
IL-26	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	134.59	0.046
IL-27	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	1
IL-28A	10.38	5.4	15.35	16.33	1.8	49.47	11.41	1.25	35.65	15.84	14.86	41.38	0.59
IL-29	5.55	1.6	9.5	8.99	0.75	44.09	5.44	1.63	40.6	11.06	1.6	44.09	0.847
IL-32	21.77	11.94	31.59	41.24	8.58	115.85	29.97	10.26	83.15	36.43	21.84	83.15	0.779
IL-34	51.9	51.9	51.9	51.9	51.9	51.9	51.9	51.9	51.9	51.9	51.9	51.9	1
IL-35	9.1	3.7	14.5	9.1	2.24	84.51	3.7	3.7	175.65	3.7	3.7	104.24	0.994
LIGHT TNFSF14	10.2	10.2	10.2	10.2	10.2	10.2	10.2	10.2	10.2	10.2	10.2	10.2	1
MMP-1	85.68	56.81	114.54	76.84	11.35	313.11	108.42	11.35	333.61	35.46	27.88	244.83	0.882
MMP-2	39.7	39.7	39.7	39.7	39.7	39.7	39.7	39.7	39.7	39.7	39.7	39.7	1
MMP-3	79.46	28.5	130.41	88.23	28.5	735.35	65.56	28.5	506.43	169.91	28.5	521.76	0.85
PENTRAX IN-3	5852.21	5222.37	6482.05	6946.54	1940.8	24061.6	5083.94	2205.57	19332.7	9737.71	3938.55	18492	0.589
TNF-R2	119.07	115.16	122.97	132.35	79.93	240.56	157.12	112.48	298.1	190.1	159.93	197.07	0.11
TSLP	6.52	4.8	8.24	5.38	0.8	17.51	6.82	1.57	18.63	7.39	2.76	16.4	0.946
TWEAK TNFSF 12	5.61	0.5	10.71	0.5	0.5	7.1	0.5	0.5	8.16	0.5	0.5	40.9	0.647

Tabla 10. Comparación de la expresión de citocinas con distribución aproximada a la normal según el estadio patológico.

	Estadio patológico								
	0		I		II		III		p
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	
APRIL	65868.89	14288.56	49377.15	39344.76	49703.76	23321.57	62031.12	21302.68	0.790
BAFF	1829.42	2538.12	4477.91	2268.68	4441.01	1570.92	2566.5	1120.67	0.253
CD163	43697.65	28347.95	27884.03	13581.41	33011.47	16902.85	20259.36	15056.89	0.449
CHITINASE 3-LIKE	8105.51	223.08	7831.38	1105.13	8208.89	1287.72	7834.45	2331.74	0.133
IFN-B	43.13	24.08	46.26	14.52	50.69	8.98	45.9	10.82	0.824
IL-6RA	5762.66	2161.92	6517.93	2124.03	6498.9	1690.86	6073.36	989.27	0.355
IL-10	2	1.98	3.96	3.17	5.57	2.83	6.62	1.66	0.105
OSTEOCALCIN	850.68	512.2	1066.2	473.1	992.09	626.24	1191.9	393.3	0.787
OSTEOPONTIN	5711.14	99.65	5843.54	3686.83	6560.75	3163.43	5832.64	5964.08	0.851
TNF-R1	565.96	244.28	380.02	319.32	701.22	504	462.68	329.88	0.917

DE: desviación estándar.

En la Tabla 11 se muestra la comparación de la mediana de la expresión de citocinas con distribución no aproximada a la normal según el tipo histológico.

En la Tabla 12 se muestra la comparación de la media de la expresión de citocinas con distribución aproximada a la normal según el tipo histológico.

Tabla 11. Comparación de la expresión de citocinas con distribución no aproximada a la normal según el tipo histológico.

	Tipo histológico															p
	Carcinoma no especificado			Canalicular			Ductal			Lobulillar			Mucinoso			
	Mediana	Min	Max	Mediana	Min	Max	Mediana	Min	Max	Mediana	Min	Max	Mediana	Min	Max	
CD30	1090.69	603.42	1577.96	1247.74	719.91	1948.26	943.48	88.36	2334.68	790.76	523.7	988.95	860.69	860.69	860.69	0.773
GP130	48814.5	33313.82	64315.2	59121.8	57504.61	64555.4	66841.28	22010.6	84199.18	59015.1	53206	101431	81814.4	81814.4	81814.35	0.338
IFN-A2	0.76	0.7	0.83	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	27.23	0.7	0.7	2.82	0.7	0.7	0.7	0.652
IFN-G	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	11	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.694
IL-2	11.43	10.85	12.01	9.69	2.11	10.85	7.81	0.33	30.44	8.53	3.87	13.17	0.1	0.1	0.1	0.357
IL-8	1.84	1.58	2.1	2.1	2.1	2.1	2.1	2.1	6.76	2.1	2.1	2.1	2.1	2.1	2.1	0.213
IL-11	4.83	4.16	5.49	4.09	1.47	5.76	3.99	1.24	10.97	3.64	0.56	4.19	3.78	3.78	3.78	0.767
IL-12 (P40)	34.74	31.38	38.1	32.13	21.49	38.1	31.38	16.84	87.86	32.13	21.49	46.95	19.18	19.18	19.18	0.619
IL-12 (P70)	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	1.14	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.953
IL-19	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	47.73	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.953
IL-20	32.53	32.53	32.53	3.6	2.65	22.97	12	1.07	469.79	3.71	2.12	5.86	3.18	3.18	3.18	0.369
IL-22	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	433.62	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	0.405
IL-26	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	134.59	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	0.953
IL-27	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	1
IL-28A	17.06	15.84	18.28	12.89	1.8	16.33	16.33	1.8	49.47	10.41	1.25	16.33	9.42	9.42	9.42	0.335
IL-29	10.03	8.99	11.06	10.54	3.49	15.85	5.21	0.75	44.09	8.47	4.46	11.59	5.44	5.44	5.44	0.873
IL-32	42.43	36.43	48.43	28.35	8.58	47.63	32.8	11.94	115.85	26.73	10.26	54	29.16	29.16	29.16	0.779
IL-34	51.9	51.9	51.9	51.9	51.9	51.9	51.9	51.9	51.9	51.9	51.9	51.9	51.9	51.9	51.9	1
IL-35	3.7	3.7	3.7	17.25	3.7	30.79	3.7	2.24	175.65	14.5	3.7	44.44	30.79	30.79	30.79	0.565
LIGHT TNFSF14	10.2	10.2	10.2	10.2	10.2	10.2	10.2	10.2	10.2	10.2	10.2	10.2	10.2	10.2	10.2	1

MMP-1	42.67	35.46	49.88	76.84	33.7	117.57	99.06	11.35	333.61	56.81	33.7	126.61	132.57	132.57	132.57	0.527
MMP-2	39.7	39.7	39.7	39.7	39.7	39.7	39.7	39.7	39.7	39.7	39.7	39.7	39.7	39.7	39.7	1
MMP-3	99.21	28.5	169.91	188.93	28.5	207.57	85.75	28.5	735.35	65.56	28.5	179.47	109.74	109.74	109.74	0.902
PENTRAXI N-3	9319.23	8900.75	9737.71	8284.75	2205.57	10539	5490.2	1940.8	24061.55	5256.96	3450.5	8661.31	2205.57	2205.57	2205.57	0.34
TNF-R2	138.5	79.93	197.07	148.38	103.28	214.44	143.19	84.03	298.1	132.35	98.12	197.07	157.12	157.12	157.12	0.895
TSLP	6.03	4.66	7.39	6.82	4.22	9.1	6.68	0.8	18.63	5.38	0.96	7.67	6.82	6.82	6.82	0.93
TWEAK TNFSF 12	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	7.1	0.5	0.5	40.9	0.5	0.5	0.5	4.55	4.55	4.55	0.304

Tabla 12. Comparación de la expresión de citocinas con distribución aproximada a la normal según el tipo histológico.

	Tipo histológico										p
	Carcinoma no especificado		Canalicular		Ductal		Lobulillar		Mucinoso		
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	
APRIL	47092.72	53597.7	38115.9	38443.5	61631.8	25641.5	34885.53	36743.5	37998.88	.	0.437
BAFF	3198.54	901	3661.39	1994.99	4155.63	2133.65	4291.24	2793.82	4212.69	.	0.973
CD163	11967.82	5746.24	34773.3	9436.23	30457.7	17784.19	33379.85	14135.7	25291.54	.	0.559
CHITINASE 3-LIKE	7921.97	3600.55	8964.12	301.02	7678.41	1146.15	8391.28	636.4	7855.06	.	0.518
IFN-B	48.17	11.81	46.28	6.85	49.16	13.9	42.44	14.47	47.48	.	0.909
IL-6RA	6672.85	1822.94	6555.42	1273.4	6564.86	1776.73	5612.27	2605.61	6857.51	.	0.895
IL-10	4.68	1.15	3.79	2.88	4.74	3.6	4.54	2.05	6.28	.	0.973
OSTEOCALCIN	923.05	941.55	972.56	486.72	1097.07	552.16	1039.47	274.44	552.37	.	0.88
OSTEOPONTIN	8184.3	5833.45	6285.48	5683.54	6138.54	3221.16	5839.47	2787.4	1293.92	.	0.652
TNF-R1	220.77	206.77	323.45	50.3	564.32	420.34	471.63	462.84	971.94	.	0.518

DE: desviación estándar.

En la Tabla 13 se muestra la comparación de la mediana de la expresión de citocinas con distribución no aproximada a la normal según el grado histológico.

En la Tabla 14 se muestra la comparación de la media de la expresión de citocinas con distribución aproximada a la normal según el grado histológico.

Tabla 13. Comparación de la expresión de citocinas con distribución no aproximada a la normal según el grado histológico.

	Grado histológico									p
	1			2			3			
	Mediana	Min	Max	Mediana	Min	Max	Mediana	Min	Max	
CD30	724.08	523.7	2334.68	898.85	88.36	1842.05	1256.79	903.45	1948.26	0.059
GP130	64315	53205.6	101431	64682	22011	84199	65673	48986	71215	0.903
IFN-A2	0.83	0.7	2.82	0.7	0.7	7.75	1.76	0.7	27.23	0.066
IFN-G	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	2.82	0.05	0.05	11	0.12
IL-2	6.21	3.87	13.17	7.81	0.1	21.24	13.17	2.11	30.44	0.149
IL-8	2.1	2.1	2.1	2.1	1.58	5.4	2.1	2.1	6.76	0.169
IL-11	4.19	1.24	5.49	3.85	0.56	10.97	5.68	1.47	10.24	0.346
IL-12 (P40)	30.62	21.49	46.95	31	16.84	65.81	43.99	21.49	87.86	0.183
IL-12 (P70)	0.1	0.1	1.14	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.111
IL-19	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	47.73	0.174
IL-20	5.06	2.12	19.62	3.66	1.07	32.53	24.09	3.6	469.79	0.048
IL-22	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	433.6	1.1	1.1	46.4	0.385
IL-26	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	134.6	1.2	1.2	1.2	0.709
IL-27	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	1
IL-28A	16.33	1.25	18.28	12.15	1.8	41.38	24.83	1.8	49.47	0.093
IL-29	8.99	1.6	11.59	4.95	0.75	44.09	13.2	1.6	44.09	0.309
IL-32	23.47	10.26	54	29.56	11.94	83.15	55.57	8.58	115.85	0.158
IL-34	51.9	51.9	51.9	51.9	51.9	51.9	51.9	51.9	51.9	1
IL-35	7.27	3.7	26.19	3.7	3.7	104.2	3.7	2.24	175.65	0.999
LIGHT TNFSF14	10.2	10.2	10.2	10.2	10.2	10.2	10.2	10.2	10.2	1
MMP-1	49.88	27.88	164.6	99.06	11.35	244.8	147.79	33.7	333.61	0.216
MMP-2	39.7	39.7	39.7	39.7	39.7	39.7	39.7	39.7	39.7	1
MMP-3	28.5	28.5	179.5	76.9	28.5	521.8	277.28	28.5	735.35	0.281
PENTRAXIN-3	4703	3450.52	8901	5508	2205.6	18492	9574.5	1941	24062	0.628
TNF-R2	159.9	79.93	240.6	142.6	103.28	298.1	146.3	84.03	214.44	0.911
TSLP	3.78	0.96	13.05	6.82	1.57	16.4	11.43	0.8	18.63	0.172
TWEAK TNFSF 12	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	40.9	0.5	0.5	7.1	0.279

Tabla 14. Comparación de la expresión de citocinas con distribución aproximada a la normal según el grado histológico.

	Grado histológico						p
	1		2		3		
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	
APRIL	51216.27	49350.4	47905.2	28977.3	64083.8	16601.17	0.567
BAFF	3954.4	2960.07	4042.16	1785.69	4182.26	2351.58	0.984
CD163	36932.23	12713.4	27631.1	17577.2	30168.3	13745.83	0.538
CHITINASE 3-LIKE	7055.32	1132.92	7992.13	1202.29	8708.61	1041.12	0.082
IFN-B	40.75	13.99	45.86	8.91	57.34	16.26	0.063
IL-6RA	6798.79	970.81	5835.05	1850.18	7602.33	1752.14	0.105
IL-10	4.51	1.66	4.1	3.14	6.24	3.32	0.338
OSTEOCALCIN	768.22	387.7	1067.65	500.69	1190.51	580.78	0.373
OSTEOPONTIN	4882.68	2598.2	5788.05	3182.16	7818.47	4733.38	0.349
TNF-R1	663.11	592.64	474.33	359.39	477.72	348.87	0.651

DE: desviación estándar.

En la Tabla 15 se muestra la comparación de la mediana de la expresión de citocinas con distribución no aproximada a la normal según la clasificación molecular.

En la Tabla 16 se muestra la comparación de la media de la expresión de citocinas con distribución aproximada a la normal según la clasificación molecular.

Tabla 15. Comparación de la expresión de citocinas con distribución no aproximada a la normal según la clasificación molecular.

	Clasificación molecular												p
	Luminal A			Luminal B			HER2			Triple negativo			
	Mediana	Min	Max	Mediana	Min	Max	Mediana	Min	Max	Mediana	Min	Max	
CD30	882.07	88.36	2334.68	988.95	797.08	1264.93	1948.26	1948.26	1948.26	1248.65	1248.65	1248.65	0.201
GP130	64185	22010.6	81814	65456	48986	1E+05	64555	64555	64555	67546	67546	67546	0.8
IFN-A2	0.7	0.7	27.23	0.7	0.7	7.75	0.7	0.7	0.7	2.82	2.82	2.82	0.438
IFN-G	0.05	0.05	11	0.05	0.05	2.82	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.915
IL-2	8.24	0.1	30.44	7.66	2.11	21.24	10.85	10.85	10.85	15.48	15.48	15.48	0.47
IL-8	2.1	1.58	6.76	2.1	2.1	5.4	2.1	2.1	2.1	2.1	2.1	2.1	0.876
IL-11	4.07	0.56	10.97	2.73	1.47	4.67	5.76	5.76	5.76	5.59	5.59	5.59	0.22
IL-12 (P40)	31.76	16.84	87.86	29.12	21.49	65.81	38.1	38.1	38.1	49.88	49.88	49.88	0.454
IL-12 (P70)	0.1	0.1	1.14	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.95
IL-19	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	47.73	47.73	47.73	<0.001
IL-20	3.71	1.07	52.46	12.14	3.6	27.46	22.97	22.97	22.97	469.8	469.8	469.8	0.167
IL-22	1.1	1.1	46.4	1.1	1.1	433.6	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	0.919
IL-26	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	134.6	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	0.221
IL-27	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	1
IL-28A	15.11	1.8	49.47	11.41	1.25	41.38	16.33	16.33	16.33	26.52	26.52	26.52	0.574
IL-29	7.22	0.75	44.09	8.47	1.6	44.09	15.85	15.85	15.85	6.44	6.44	6.44	0.709
IL-32	29.56	11.94	115.9	34.01	8.58	83.15	47.63	47.63	47.63	63.5	63.5	63.5	0.515
IL-34	51.9	51.9	51.9	51.9	51.9	51.9	51.9	51.9	51.9	51.9	51.9	51.9	1
IL-35	3.7	2.24	175.7	5.48	3.7	104.2	3.7	3.7	3.7	84.51	84.51	84.51	0.421
LIGHT TNFSF14	10.2	10.2	10.2	10.2	10.2	10.2	10.2	10.2	10.2	10.2	10.2	10.2	1

MMP-1	79.98	11.35	333.6	83.31	33.7	244.8	76.84	76.84	76.84	212.3	212.3	212.3	0.631
MMP-2	39.7	39.7	39.7	39.7	39.7	39.7	39.7	39.7	39.7	39.7	39.7	39.7	1
MMP-3	98.99	28.5	735.4	28.5	28.5	521.8	207.57	207.6	207.57	347	347	347	0.287
PENTRAXIN-3	5508	2205.57	24062	3451	1940.8	18492	10539	10539	10539	8610	8610	8610	0.354
TNF-R2	142.6	79.93	298.1	182.5	115.92	197.1	214.44	214.4	214.44	84.03	84.03	84.03	0.111
TSLP	6.68	0.96	18.63	4.22	0.8	16.4	9.1	9.1	9.1	13.75	13.75	13.75	0.343
TWEAK TNFSF 12	0.5	0.5	10.71	0.5	0.5	40.9	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.736

Tabla 16. Comparación de la expresión de citocinas con distribución aproximada a la normal según la clasificación molecular.

	Clasificación molecular								p
	Luminal A		Luminal B		HER2		Triple negativo		
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	
APRIL	51649.98	32367.8	51491.3	31520.5	37100.9	.	79511.16	.	0.814
BAFF	4195.19	2112.02	4014.54	2146.18	1392.85	.	4170.78	.	0.684
CD163	30193.96	16492.9	28269.1	17582.6	39395.8	.	23148.5	.	0.909
CHITINASE 3-LIKE	7915.85	1328.84	7973.13	1142.61	8768.76	.	8450.92	.	0.907
IFN-B	46.69	13.97	47.06	8.18	54.15	.	58.21	.	0.801
IL-6RA	6409.12	1848.93	6219.14	2208.25	6952.32	.	6738.22	.	0.984
IL-10	4.28	3.13	6.28	2.46	6.19	.	2.27	.	0.467
OSTEOCALCIN	1044.16	490.39	910.42	433.76	605.86	.	2025.42	.	0.177
OSTEOPONTIN	6385.3	3117.64	4614.49	3262.94	12791.2	.	363.34	.	0.049
TNF-R1	489.21	413.7	638.66	425.81	380.48	.	413.04	.	0.877

DE: desviación estándar.

Respecto a la correlación entre las variables cuantitativas, no se observó correlación entre la expresión de las 37 citocinas con el tamaño tumoral patológico e índice ganglionar metastásico.

La correlación entre la expresión de CHITINASE 3-LIKE se muestra en el gráfico 6.

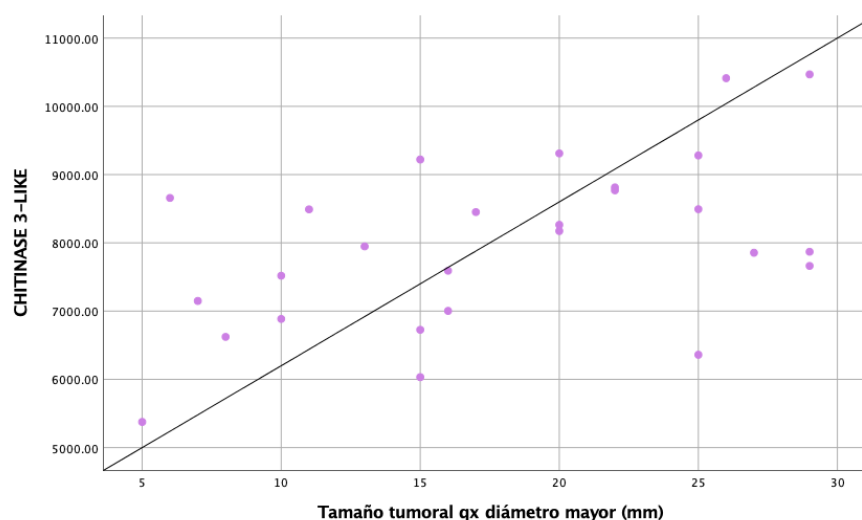


Gráfico 6. Correlación de la expresión de CHITINASE 3-LIKE con el tamaño tumoral patológico (Pearson = 0.489, p = 0.010)

La correlación entre la expresión de IL-6RA se muestra en el gráfico 7.

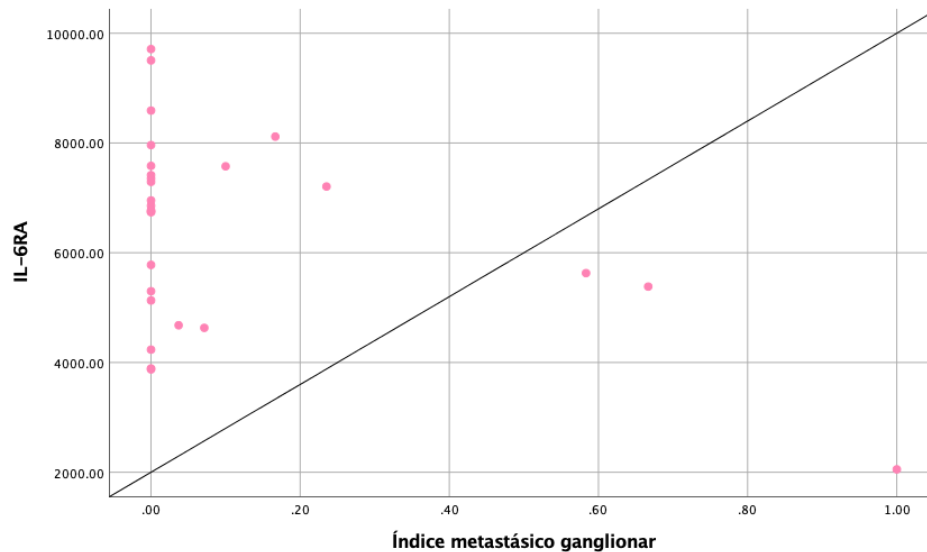


Gráfico 7. Correlación de la expresión de IL-6RA con el índice metastásico ganglionar (Pearson = -0.439, p = 0.022)

En la Tabla 17 se muestra la comparación de la mediana de la expresión de citocinas con distribución no aproximada a la normal según la presencia de invasión linfovascular.

En la Tabla 18 se muestra la comparación de la media de la expresión de citocinas con distribución aproximada a la normal según la presencia de invasión linfovascular.

Tabla 17. Comparación de la expresión de citocinas con distribución no aproximada a la normal según la presencia de invasión linfovascular.

	Invasión linfovascular						p
	No			Sí			
	Mediana	Min	Max	Mediana	Min	Max	
CD30	937	88.36	1745.54	960.33	674.63	2334.68	0.302
GP130	65603.28	22010.59	101430.93	64555.43	33313.82	70815.02	0.43
IFN-A2	0.7	0.7	27.23	0.7	0.7	13.62	0.867
IFN-G	0.05	0.05	11	0.05	0.05	5.94	0.756
IL-2	5.04	0.1	26.99	9.11	4.46	30.44	0.025
IL-8	2.1	2.1	3.06	2.1	1.58	6.76	0.943
IL-11	3.85	1.47	10.97	4.13	0.56	8.17	0.72
IL-12 (P40)	28.36	16.84	87.86	35.12	24.56	72.25	0.038
IL-12 (P70)	0.1	0.1	1.14	0.1	0.1	0.1	0.756
IL-19	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	47.73	0.756
IL-20	4.78	1.07	25.21	3.71	2.12	469.79	1
IL-22	1.1	1.1	10.87	1.1	1.1	433.62	0.616
IL-26	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	134.59	0.756
IL-27	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	1
IL-28A	13.38	1.25	49.47	15.84	7.42	41.38	0.325
IL-29	6.96	0.75	44.09	10.54	1.6	44.09	0.155
IL-32	30.38	8.58	115.85	36.43	21.84	83.15	0.202
IL-34	51.9	51.9	51.9	51.9	51.9	51.9	1
IL-35	3.7	2.24	30.79	14.5	3.7	175.65	0.139
LIGHT TNFSF14	10.2	10.2	10.2	10.2	10.2	10.2	1
MMP-1	70.06	11.35	313.11	117.57	11.35	333.61	0.43
MMP-2	39.7	39.7	39.7	39.7	39.7	39.7	1
MMP-3	34.8	28.5	735.35	169.91	28.5	521.76	0.076
PENTRAXIN -3	4364.2	1940.8	24061.55	6946.54	2539.95	19332.71	0.068
TNF-R2	143.01	79.93	240.56	143.13	84.03	298.1	0.583
TSLP	4.73	0.8	17.51	7.39	1.57	18.63	0.169
TWEAK TNFSF 12	0.5	0.5	10.71	0.5	0.5	40.9	0.793

Tabla 18. Comparación de la expresión de citocinas con distribución aproximada a la normal según según la presencia de invasión linfovascular.

	Invasión linfovascular				p
	No		Sí		
	Media	DE	Media	DE	
APRIL	56485.4	34244.94	47405.56	27478.97	0.457
BAFF	4607.46	2530.5	3464.29	1245.81	0.148
CD163	31681.8	15609.21	28017.21	16577.41	0.559
CHITINASE 3-LIKE	7528.72	967.78	8461.56	1343.42	0.048
IFN-B	44.94	14.78	50.18	9.67	0.29
IL-6RA	6709.8	1736.22	6079.34	1896.8	0.376
IL-10	4.16	3.37	5.17	2.58	0.392
OSTEOCALCIN	814.4	375.27	1281.91	521.34	0.013
OSTEOPONTIN	5674.37	2561.11	6499.37	4356.25	0.559
TNF-R1	535.69	409.57	482.42	397.37	0.735

DE: desviación estándar.

En la Tabla 19 se muestra la comparación de la mediana de la expresión de citocinas con distribución no aproximada a la normal según la presencia de necrosis.

En la Tabla 20 se muestra la comparación de la media de la expresión de citocinas con distribución aproximada a la normal según la presencia de necrosis.

Tabla 19. Comparación de la expresión de citocinas con distribución no aproximada a la normal según la presencia de necrosis.

	Necrosis						p
	No			Sí			
	Mediana	Min	Max	Mediana	Min	Max	
CD30	943.48	523.70	2334.68	816.52	88.36	1577.96	0.524
GP130	64435.32	48985.85	101430.93	65455.77	22010.59	84199.18	0.976
IFN-A2	0.7	0.7	27.23	0.7	0.7	7.75	0.786
IFN-G	0.05	0.05	11	0.05	0.05	2.82	0.786
IL-2	8.53	0.1	30.44	7.95	3.87	21.24	0.694
IL-8	2.1	2.1	6.76	2.1	1.58	5.4	0.832
IL-11	3.92	0.56	10.24	4.16	3.01	10.97	0.314
IL-12 (P40)	32.13	16.84	87.86	31.38	27.6	65.81	0.739
IL-12 (P70)	0.1	0.1	1.14	0.1	0.1	0.1	0.88
IL-19	0.2	0.2	47.73	0.2	0.2	0.2	0.88
IL-20	4.25	1.07	469.79	16.28	3.6	32.53	0.121
IL-22	1.1	1.1	46.4	1.1	1.1	433.62	0.377
IL-26	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	134.59	0.524
IL-27	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	1
IL-28A	15.11	1.25	49.47	15.84	5.4	41.38	0.739
IL-29	7.46	0.75	44.09	9.5	1.63	44.09	0.606
IL-32	29.56	8.58	115.85	36.43	11.94	83.15	0.694
IL-34	51.9	51.9	51.9	51.9	51.9	51.9	1
IL-35	3.7	2.24	175.65	3.7	3.7	104.24	0.9
LIGHT TNFSF14	10.2	10.2	10.2	10.2	10.2	10.2	1
MMP-1	80.08	11.35	333.61	89.69	35.46	244.83	0.88
MMP-2	39.7	39.7	39.7	39.7	39.7	39.7	1
MMP-3	76.9	28.5	735.35	150.43	28.5	521.76	0.65
PENTRAXIN- 3	5507.5	1940.8	24061.55	6602.54	4025.55	18491.77	0.344
TNF-R2	142.77	79.93	298.1	182.51	122.97	197.07	0.257
TSLP	6.39	0.8	18.63	7.39	4.8	16.4	0.284
TWEAK TNFSF 12	0.5	0.5	8.16	0.5	0.5	40.9	0.447

Tabla 20. Comparación de la expresión de citocinas con distribución aproximada a la normal según la presencia de necrosis.

	Necrosis				p
	No		Sí		
	Media	DE	Media	DE	
APRIL	52985.28	31578.27	48278.34	30947.43	0.765
BAFF	3935.7	2084.5	4590.94	2102.42	0.532
CD163	32089.05	16452.93	20361.95	8813.32	0.139
CHITINASE 3-LIKE	8032.96	1134.24	7735.44	1755.11	0.636
IFN-B	48.14	12.88	44.49	12.34	0.57
IL-6RA	6655.98	1824.12	5307.41	1392.57	0.135
IL-10	4.46	2.9	5.48	3.63	0.504
OSTEOCALCIN	1050.1	515.7	992.87	491.79	0.823
OSTEOPONTIN	6140.77	3425.52	5767.24	4201.06	0.834
TNF-R1	516.25	430.83	482.72	219.21	0.868

DE: desviación estándar.

En la Tabla 21 se muestra la comparación de la mediana de la expresión de citocinas con distribución no aproximada a la normal según el borde tumoral.

En la Tabla 22 se muestra la comparación de la media de la expresión de citocinas con distribución aproximada a la normal según según el borde tumoral.

Tabla 21. Comparación de la expresión de citocinas con distribución no aproximada a la normal según el borde tumoral.

	Borde tumoral						p
	Negativo			Positivo			
	Mediana	Min	Max	Mediana	Min	Max	
CD30	420937.61	88.36	2334.68	948.67	674.63	1948.26	0.767
GP130	64315.2	22010.59	101430.93	64932.35	64054.76	70815.02	0.669
IFN-A2	0.7	0.7	27.23	0.7	0.7	0.7	0.303
IFN-G	0.05	0.05	11	0.05	0.05	0.05	0.718
IL-2	8.53	0.1	30.44	7.37	2.99	10.85	0.718
IL-8	2.1	1.58	6.76	2.1	2.1	2.1	0.818
IL-11	4.09	0.56	10.97	3.61	2.3	5.76	0.718
IL-12 (P40)	32.13	16.84	87.86	33.62	23.03	38.1	0.921
IL-12 (P70)	0.1	0.1	1.14	0.1	0.1	0.1	0.921
IL-19	0.2	0.2	47.73	0.2	0.2	0.2	0.921
IL-20	5.32	2.12	469.79	2.65	1.07	22.97	0.112
IL-22	1.1	1.1	433.62	1.1	1.1	29.42	0.818
IL-26	1.2	1.2	134.59	1.2	1.2	1.2	0.921
IL-27	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	1
IL-28A	15.84	1.25	49.47	10.4	1.8	16.33	0.243
IL-29	8.47	1.6	44.09	6.08	0.75	15.85	0.669
IL-32	31.59	8.58	115.85	33.17	21.84	47.63	0.767
IL-34	51.9	51.9	51.9	51.9	51.9	51.9	1
IL-35	5.48	2.24	175.65	3.7	3.7	14.5	0.352
LIGHT TNFSF14	10.2	10.2	10.2	10.2	10.2	10.2	1
MMP-1	89.69	11.35	333.61	73.56	49.88	126.61	0.869
MMP-2	39.7	39.7	39.7	39.7	39.7	39.7	1
MMP-3	109.74	28.5	735.35	34.8	28.5	207.57	0.409
PENTRAXIN- 3	5758.03	1940.8	24061.55	5567.9	3903.73	10539.03	0.869
TNF-R2	143.25	79.93	298.1	137.74	104.72	214.44	0.974
TSLP	6.82	0.8	18.63	5.81	2.46	9.1	0.669
TWEAK TNFSF 12	0.5	0.5	40.9	0.5	0.5	8.16	0.974

Tabla 22. Comparación de la expresión de citocinas con distribución aproximada a la normal según el borde tumoral.

	Borde tumoral				p
	Negativo		Positivo		
	Media	DE	Media	DE	
APRIL	53283.25	32626.61	45388.28	20255.57	0.647
BAFF	4052.73	2116	4081.85	2014.25	0.98
CD163	31582.61	15229.29	20342.23	18463.12	0.197
CHITINASE 3-LIKE	8006.2	1302.1	7814.94	870.62	0.781
IFN-B	48.02	13.39	44.28	7.12	0.594
IL-6RA	6605.86	1665.01	5258.49	2440.35	0.174
IL-10	4.68	3.07	4.45	2.95	0.89
OSTEOCALCIN	1073.89	535.12	841.79	165.66	0.404
OSTEOPONTIN	5907.27	3426.28	7016.44	4286.58	0.568
TNF-R1	551.87	413.45	269.53	144.22	0.195

DE: desviación estándar.

DISCUSIÓN

El cáncer de mama es el más frecuente y la causa más común de muerte por cáncer en mujeres a nivel mundial, siendo identificados algunos factores de riesgo genéticos y no genéticos para su presentación, entre los últimos se incluyen la edad y la obesidad. En nuestro estudio, la mediana edad de las mujeres con cáncer de mama fue de 59 años, lo cual fue aproximadamente 5 años más temprano que lo reportado por otros autores para el cáncer de mama en general como Belskaya y colaboradores (94), lo cual puede deberse a que la selección de nuestras pacientes fue exclusivamente en estadios tempranos.

Por otro lado, el aumento de peso corporal y de tejido adiposo, son un factor de riesgo relacionado con el estilo de vida asociado a cáncer de mama (15-17), lo que pudiera explicar que la mayoría de las mujeres incluidas en el estudio presentaban sobrepeso 30 % grado I y 23 % grado II, así como obesidad 14 %.

Es sabido que el pronóstico del cáncer de mama ha mejorado gracias a los programas de detección temprana y protocolos de tratamiento estandarizados. Tanto la detección como el tratamiento oportuno del cáncer de mama son un reto para países como el nuestro, ya que en ocasiones se detecta por la presencia de síntomas, pero muchas mujeres no los presentan. Por ello, la realización de pruebas de detección programadas resulta trascendental, ya que permite la identificación de casos en estadios más tempranos.

Las estrategias de detección como el autoexamen mamario, examen clínico mamario, mastografía anual y ultrasonido de mama han hecho posible la identificación del cáncer de mama en estadios tempranos, lo que probablemente se vea reflejado en nuestro estudio ya que el 79.3 % de las pacientes fue identificado en estadio clínico 0 Tis y I.

En cuanto a la decisión del programa de tratamiento, se deben identificar una serie de factores de pronóstico en cada paciente: edad, tamaño tumoral, estado axilar, borde quirúrgico libre, invasión linfovascular, tipo histológico, componente invasor o *in situ* y tamaño del área invasora, grado tumoral, ganglios linfáticos, y clasificación molecular.

Uno de los factores tumorales que guarda una relación lineal con el pronóstico es el tamaño del tumor primario. La supervivencia se sitúa en el 90 % en tumores menores de 1 cm y en el 70 % en tumores con tamaño de 2 a 5 cm (104). En nuestras pacientes la media del diámetro tumoral encontrado fue de 1.7 cm, lo que sitúa a las pacientes en una probabilidad de supervivencia de entre el 70 y el 90 %. Los cánceres de componente mixto: ductal y lobulillar suelen ser reportados y descritos con cierta frecuencia en los reportes patológicos (22), tal como se observa en nuestro grupo de estudio, las pacientes con un componente histológico mixto fueron del 51.7 %. El cáncer invasivo ductal, también conocido como carcinoma ductal infiltrante, es la forma más común de cáncer de mama y ocurre en aproximadamente 50 a 70 % de los cánceres invasivos (22); cabe resaltar que fue la estirpe histológica que más encontramos siendo del 31.0 %.

En la actualidad del 15 al 30 % de los tumores detectados en los programas de cribado mastográfico son CDIS, observándose un aumento en su incidencia en mujeres de 49 a 69 años (26), situación que se confirma en nuestro estudio con una mediana de 59 años y un 27.60 % de CDIS.

Cabe resaltar que aun cuando la mayoría de las pacientes fueron seleccionadas dentro de estadios 0Tis y I, cuando se realizó el análisis patológico el porcentaje en estos estadios fue de tan solo el 55.5%, mientras que el 33.30 % se encontraban en estadio II y el 11.10 % en estadio III, lo cual pudiera relacionarse con una menor sensibilidad y especificidad de los auxiliares diagnóstico al realizar la etapificación clínica.

En el caso del grado histológico, éste se determina bajo la escala Scarff-Bloom-Richardson, valorando la presencia de túbulos y glándulas, pleomorfismo nuclear, y mitosis (10). El grado histológico es considerado actualmente como un importante factor de pronóstico de la enfermedad; siendo mejor el pronóstico a un menor grado histológico y viceversa. En nuestro grupo de pacientes, 59.26 % presentó grado histológico tipo 2, es decir moderadamente diferenciado.

En un metanálisis, Zhong y colaboradores (105), concluyen que las pacientes con cáncer de mama en estadio temprano después de la cirugía conservadora que

presentan invasión linfovascular tienen un resultado más pobre en relación con la supervivencia, extensión regional y locorregional, que aquellos que no la presentan. En nuestro estudio, la invasión linfovascular fue negativa en el 51.90 % de los casos, aunque se ha reportado que, dentro de los factores del cáncer de mama en estadio temprano, es un factor que aporta poca información adicional cuando se combina con los parámetros de más peso como: la afectación ganglionar, el tamaño y el grado de diferenciación tumoral (104). Tal como lo mencionan Zhong y colaboradores (105), a menor presencia de invasión linfovascular menos probabilidades de encontrar enfermedad metastásica, lo que coincide con nuestros resultados, es decir, una mediana de 0 ganglios afectados en invasión ganglionar, así como un índice metastásico ganglionar de cero.

En cuanto a los bordes o márgenes tumorales, constituyen un factor asociado a recurrencia local, después del tratamiento conservador, siendo observada la tasa más alta de recurrencia local en pacientes con bordes tumorales extensamente comprometidos. Nuestro estudio mostró bordes negativos en un 85.20 % lo que coincide con la menor probabilidad de recurrencia en estadios clínicos tempranos. Respecto al inmunofenotipo, los tumores ER positivos son más comunes que los tumores ER negativos (57), encontrando en nuestros resultados ER (+) en el 85.20 % tal como lo describe la literatura, así como PR (+) de 92.6 % y HER2/NEU (+) solo en el 14.8 % de los casos. Todo esto nos lleva a la clasificación molecular del cáncer de mama concluyendo que el subtipo molecular más encontrado, de mejor pronóstico y coincidiendo con la literatura es el Luminal A con 74.10 %. Conocer el subtipo molecular permite tener mayor precisión sobre el pronóstico de la enfermedad y predecir el comportamiento frente a tratamientos adyuvantes.

A pesar de que el cáncer de mama en estadios tempranos con factores de buen pronóstico se ha asociado con una baja recurrencia y alta tasa de supervivencia, aún persiste un porcentaje de pacientes, que aún siendo diagnosticadas tempranamente presentan un pronóstico adverso. Recientemente, se ha propuesto que la inflamación pudiera ser uno de los factores implicados en el comportamiento tumoral en cáncer de mama. Por esta razón, decidimos evaluar la asociación de la

expresión de 37 citocinas en suero de mujeres con cáncer de mama temprano con las principales características histopatológicas tumorales.

Las citocinas son pequeñas proteínas secretadas que son moduladoras clave de la inflamación. Hay algunos estudios que han mostrado que la expresión de diversas citocinas esta alterada en cáncer de mama (94). En particular, en enfermedades de la glándula mamaria, las citocinas pueden estar involucradas en el proceso infeccioso-inflamatorio y respuesta alérgica a nivel de los mecanismos moleculares y ser un link efector que determina la dirección, severidad y desenlace del proceso patológico (94). De acuerdo a su mecanismo de acción, las citocinas pueden ser divididas en pro-inflamatorias (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-12, TNF- α , IL-8, MCP-1 y otras), las cuales se producen y actúan en células inmunocompetentes, iniciando una respuesta inflamatoria; y las anti-inflamatorias (IL-4, IL-10, TGF- β , etc), las cuales regulan la respuesta inmune específica y limitan el desarrollo de la inflamación. Las citocinas pro-inflamatorias usualmente regulan el crecimiento, activación y diferenciación de las células inmunes, dirigen a las células inmunes a los sitios de infección para controlar y destruir patógenos intracelulares, incluyendo virus (94).

Con anterioridad, se ha mostrado un cambio en el contenido de citocinas en cáncer de mama, pero la mayoría de los estudios incluyen como grupo de comparación controles sanos o con fibroadenomas. Hasta donde tenemos conocimiento, no había sido comparada la expresión de citocinas en función de diferentes marcadores de pronóstico e histopatológicos en pacientes con cáncer de mama temprano.

Nuestro estudio es el primero que identifica expresión diferencial de algunas citocinas resumidas en la Tabla 23.

Tabla 23. Citocinas con expresión diferencial en función de marcadores de pronóstico histopatológicos en cáncer de mama temprano

Citocina	Clasificación	Fuentes principales	Receptor	Destino	Función principal	Factor histopatológico asociado en nuestro estudio
GP130	Complejo receptor de citocinas	Placenta y grasa	Es un receptor	Molécula transductora de señales.	Proteína de fusión viral de clase I, involucrada en actividad antitumoral y respuesta inmune.	Mayor expresión a mayor estadio patológico.
IL-26	Proinflamatorio	Células T del colon, y mucosas	CD4	Expresado en células T transformadas	Mecanismos locales de inmunidad de la mucosa	Mayor expresión a mayor estadio patológico.
IL-20	Proinflamatoria y angiogénica	Monocitos y queratinocitos de piel	Complejo receptor de IL-20	Actividad a través de segundo receptor IL-20 tipo II	Regulación de las respuestas inflamatorias, la hemopoyesis queratinocitos y células epidérmicas	Mayor expresión a mayor grado tumoral.
IL-19	Antiinflamatorio y proangiogénico	Osteocitos	Complejo receptor que consta de heterodímero	Estimula la granulopoyesis y la formación de neutrófilos	Por daño en el ADN a través de vías mediadas por JUN y cGAS-STING que conducen a la producción de las citocinas IL1, IL6 e IL8	Mayor expresión en el subtipo molecular triple negativo.
OSTEOPONTIN	Inmunidad de tipo I.	Líquido cefalorraquídeo, orina, hueso y encontrado en plasma	Interacción matriz-célula	Une fuertemente a la hidroxiapatita	Interferón-gamma e interleucina-12 y en la reducción de la producción de interleucina-10	Menor expresión en el subtipo molecular triple negativo.
CHITINASE-3 LIKE	Inmunidad adaptativa	Macrófagos activados, condrocitos articulares, células sinoviales y en el hígado	IL-13, p219, CD44	Vía de señalización de AKT1 y la posterior producción de IL8	Regula la sensibilización al alérgeno, apoptosis de las células inflamatorias, acumulación de células dendríticas y la diferenciación de macrófagos	Mayor expresión a mayor tamaño tumoral. Mayor expresión en invasión linfovascular.
IL-6RA	Regenerativa y antiinflamatoria	Células mononucleares de sangre periférica, en orina y suero.	El complejo IL6:sIL6R (hiper-IL6) se une a IL6ST/gp130	Protector durante la lesión hepática, mantenimiento	La activación conduce a la regulación de la respuesta inmune, reacciones de	Menor expresión a mayor índice metastásico ganglionar.

				nto de la regeneración tisular	fase aguda y hematopoyesis	
IL-2	Inmunidad adaptativa	Células Th1	CD25	Actividad en células T, B y NK	Proliferación de células B y activación de células T y función de células NK	Mayor expresión en invasión linfovascular.
IL-12 (P40)	Factor de crecimiento, inmunidad innata y adaptativa	Células T y NK activadas	NBR1	Promueve la secreción de IL-12, se asocia con IL23A e IL17	Respuesta aguda a infección en tejidos periféricos.	Mayor expresión en invasión linfovascular.
OSTEOCALCIN	Hormona que estimula la producción de insulina	Constituye el 1 - 2 % de la proteína ósea total	GPRC6A, GPR158	Transporte de precursores de proteínas gamma-carboxilasas desde el retículo endoplásmico hasta el aparato de Golgi	Se une fuertemente a la apatita y al calcio.	Mayor expresión en invasión linfovascular.

La identificación de la expresión diferencial de las citocinas antes mencionadas en función de las características histopatológicas tumorales parece indicar que existe una asociación de mayor respuesta inflamatoria y activación de la secreción de citocinas en los casos con factores de pronóstico adverso como el estadio patológico, grado tumoral, invasión linfovascular, índice metastásico ganglionar y subtipo molecular triple negativo. Dichos hallazgos ameritan ser verificados individualmente en un mayor tamaño de muestra. En el caso de la IL-19, el valor de p permaneció significativo aún después de ajustar el valor de p por comparaciones múltiples, lo cual sugiere que aun incrementando el tamaño de muestra, persistirá la expresión diferencial, siendo mayor su expresión en el subtipo molecular triple negativo.

Estos hallazgos abren la puerta a la posibilidad de desarrollar en un futuro blancos terapéuticos dirigidos a la respuesta inflamatoria como una estrategia para mejorar el pronóstico en pacientes con cáncer de mama temprano y factores de pronóstico adversos.

CONCLUSIONES

- Al comparar la expresión prequirúrgica de un panel de 37 marcadores de inflamación séricos en función de las características histopatológicas tumorales en mujeres con cáncer de mama temprano, se identificó diferencia de expresión de GP130, IL-26, IL-20, IL-19, OSTEOPONTIN, CHITINASE-3 LIKE, IL-6RA, IL-2, IL-12 (P40) y OSTEOCALCIN, en función del estadio patológico, grado tumoral, subtipo molecular e invasión linfovascular.
- La identificación de la expresión diferencial de las citocinas antes mencionadas en función de las características histopatológicas tumorales parece indicar que existe una asociación de mayor respuesta inflamatoria y activación de la secreción de citocinas en los casos con factores de pronóstico adverso en cáncer de mama temprano.
- Dichos hallazgos ameritan ser verificados individualmente en un mayor tamaño de muestra.

REFERENCIAS.

1. Instituto Nacional del Cancer. ¿Qué es el cáncer?. 2021. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/quees#:~:text=El%20c%C3%A1ncer%20es%20una%20enfermedad,formado%20por%20billones%20de%20c%C3%A9lulas.5>. (Consultado 5 de mayo 2023).
2. US Cancer Statistics Working Group. US Cancer Statistics Data Visualizations Tool, based on 2020 submission data (1999-2018): US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention and National Cancer Institute. 2021. Disponible en: www.cdc.gov/cancer/dataviz. (Consultado 14 de abril 2023).
3. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. CA Cancer J Clin 2021;71(1):7-33.
4. GLOBOCAN 2023. International Agency for Research on Cancer. Breast Cancer estimated incidence and mortality worldwide in 2020. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>. (Consultado 16 de abril 2023).
5. Daily K, Douglas E, Romitti PA, Thomas A. Epidemiology of De Novo Metastatic Breast Cancer. Clin Breast Cancer 2021;21(4):302-8.
6. Colditz G, Baer H & Tamimi R. Breast Cancer. In: Schottenfeld D & Fraumeni JK. Chapter 51. Cancer Epidemiology and prevention. 3rd edition. New York, Oxford Press. 2006. 995 p.
7. Secretaría de Salud. Dirección General de Epidemiología. Anuarios de morbilidad 2015. 2015. Disponible en: www.epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/html/anuarios.html. (Consultado el 19 de abril 2023).
8. Martínez Y, Medrano R. Epidemiología del cáncer de mama (IMSS) 2022. 2022. Disponible en: <https://www.gob.mx/imss/articulos/epidemiologia-del-cancer-de-mama318014#:~:text=En%20M%C3%A9xico%20en%202020%20el,de%2010.6%20por%20100%20mil>. (Consultado el 19 de abril 2023).

9. Rodríguez-Cuevas S, Macías CG, Franceschi D, Labastida S. Breast carcinoma presents a decade earlier in Mexican women than in women in the United States or European countries. *Cancer* 2001;91(4):863-8.
10. Consenso Mexicano sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario 2021, Séptima revisión. México. Elsevier Masson Doyma. Disponible en: http://consensocancermamario.com/documentos/FOLLETO_CONSENSO_DE_CANCER_DE_MAMA_8aRev2019a.PDF (Consultado 21 abril 2023).
11. Maffuz-Aziz A, Labastida-Almendaro S, Sherwell-Cabello S, RuvalcabaLimon E, Dominguez-Reyes CA, Tenorio-Torres JA, et al. [Breast Cancer Survival: Clinical and Pathological Prognostic Factors Analysis]. *Ginecol Obstet Mex* 2016;84(8):498-506.
12. Budny A, Staroslawska E, Budny B, Wojcik R, Hys M, Kozlowski P, et al. [Epidemiology and diagnosis of breast cancer]. *Pol Merkur Lekarski* 2019;46(275):195-204.
13. Ramos AK, Correa A, Trinidad N. Perspectives on Breast Health Education and Services Among Recent Hispanic Immigrant Women in the Midwest: a Qualitative Study in Lancaster County, Nebraska. *J Cancer Educ* 2016;31(4):666-72.
14. Norma Oficial Mexicana. NOM-041-SSA2-2011 para la Prevención, Diagnóstico, Tratamiento, Control y Vigilancia Epidemiológica del Cáncer de Mama, México, Secretaría de Salud. 2011. Disponible en: https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5194157&fecha=09/06/2011#gsc.tab=0. (Consultado 22 de abril 2023).
15. Instituto Mexicano del Seguro Social. Diagnóstico y Tratamiento de la Patología Mamaria Benigna en Primer y Segundo Nivel de Atención. 2011. Norma Oficial Mexicana. NOM-041-SSA2-2011 para la Prevención, Diagnóstico, Tratamiento, Control y Vigilancia Epidemiológica del Cáncer de Mama, México, Secretaría de Salud. Disponible en: https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5194157&fecha=09/06/2011#gsc.tab=0. (Consultado 22 de abril 2023).

16. Stegenga H, Haines A, Jones K, Wilding J, Guideline Development G. Identification, assessment, and management of overweight and obesity: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2014;349:g6608.
17. Aguilar MJ, González E, García A. Obesidad y su implicación en el cáncer de mama. *Nutr Hosp* 2011;26(4):899-903. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112011000400033. (Consultado 25 de abril 2023).
18. Arnold M, Pandeya N, Byrnes G, Renehan PAG, Stevens GA, Ezzati PM, et al. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study. *Lancet Oncol* 2015;16(1):36-46.
19. Blair CK, Robien K, Inoue-Choi M, Rahn W, Lazovich D. Physical inactivity and risk of poor quality of life among elderly cancer survivors compared to women without cancer: the Iowa Women's Health Study. *J Cancer Surviv* 2016;10(1):103-12.
20. Ortiz S, Torres G, Mainero F, et al. Actividad física y cáncer de mama en mujeres mexicanas. *Salud Pub Mex* 2008;50(2). Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342008000200006. (Consultado 25 de abril 2023).
21. Casla S, Sampedro J, Díax de Durana A, et al. Cáncer de mama y ejercicio físico. Estudio piloto. 2012. *Rev Andal Med Deporte* 2012;5(4):134-139. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/3233/323327672003.pdf>. (Consultado 25 de abril 2023).
22. Alkabban FM, Ferguson T. Stat Pearls. Breast Cancer. 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482286/#:~:text=Breast%20cancer%20develops%20due%20to,risk%20for%20breast%20cancer%20developm>(Consultado 1 de junio de 2023).
23. Elme A, Utriainen M, Kellokumpu-Lehtinen P, Palva T, Luoto R, Nikander R, et al. Obesity and physical inactivity are related to impaired physical health of breast cancer survivors. *Anticancer Res* 2013;33(4):1595-602.
24. Foote FW, Stewart FW. Lobular carcinoma in situ: A rare form of mammary cancer. *Am J Pathol* 1941;17(4):491-6 3.

25. Sinn HP, Kreipe H. A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition. *Breast Care (Basel)* 2013;8(2):149-54.
26. Schnitt SJ, Brogi E, Chen YY, King TA, Lakhani SR. American Registry of Pathology Expert Opinions: The Spectrum of Lobular Carcinoma in Situ: Diagnostic Features and Clinical Implications. *Ann Diagn Pathol* 2020;45:151481.
27. Lehman CD, Arao RF, Sprague BL, Lee JM, Buist DS, Kerlikowske K, et al. National Performance Benchmarks for Modern Screening Digital Mammography: Update from the Breast Cancer Surveillance Consortium. *Radiology* 2017;283(1):49-58.
28. Elston CW, Ellis IO. Evaluación del grado histológico. En: *Systemic Pathology*, 3.^a edición, 1998. Churchill Livingstone, Londres, 365-84.
29. White RR, Halperin TJ, Olson JA, Jr., Soo MS, Bentley RC, Seigler HF. Impact of core-needle breast biopsy on the surgical management of mammographic abnormalities. *Ann Surg* 2001;233(6):769-77.
30. Visser LL, Groen EJ, van Leeuwen FE, Lips EH, Schmidt MK, Wesseling J. Predictors of an Invasive Breast Cancer Recurrence after DCIS: A Systematic Review and Meta-analyses. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*2019;28(5):835-45.
31. Daly CPY. StatPearls. New Breast Mass. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32809592/#:~:text=Over%2025%25%20of%20women%20are,adenosis%20to%20highly%20aggressive%20malignancy.>
(Consultado 26 de abril 2023).
32. Karim MO, Khan KA, Khan AJ, Javed A, Fazid S, Aslam MI. Triple Assessment of Breast Lump: Should We Perform Core Biopsy for Every Patient? *Cureus* 2020;12(3):e7479.
33. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershewald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin* 2017;67(2):93-9.

34. Oeffinger KC, Fontham ET, Etzioni R, Herzig A, Michaelson JS, Shih YC, et al. Breast Cancer Screening for Women at Average Risk: 2015 Guideline Update From the American Cancer Society. *JAMA* 2015;314(15):1599-614.
35. Yuan WH, Hsu HC, Chen YY, Wu CH. Supplemental breast cancer-screening ultrasonography in women with dense breasts: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2020;123(4):673-88.
36. Keating NL, Pace LE. Breast Cancer Screening in 2018: Time for Shared Decision Making. *JAMA* 2018;319(17):1814-5.
37. Buchberger W, Geiger-Gritsch S, Knapp R, Gautsch K, Oberaigner W. Combined screening with mammography and ultrasound in a population-based screening program. *Eur J Radiol* 2018;101:24-9.
38. Witten M, Parker CC. Screening Mammography: Recommendations and Controversies. *Surg Clin North Am* 2018;98(4):667-75.
39. Engmann NJ, Scott CG, Jensen MR, Winham S, Miglioretti DL, Ma L, et al. Combined effect of volumetric breast density and body mass index on breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 2019;177(1):165-73.
40. Patel BK, Covington M, Pizzitola VJ, Lorans R, Giurescu M, Eversman W, et al. Initial Experience of Tomosynthesis-Guided Vacuum-Assisted Biopsies of Tomosynthesis-Detected (2D Mammography and Ultrasound Occult) Architectural Distortions. *AJR Am J Roentgenol* 2018;210(6):1395-400.
41. Lehman CD, Wellman RD, Buist DS, Kerlikowske K, Tosteson AN, Miglioretti DL, et al. Diagnostic Accuracy of Digital Screening Mammography With and Without Computer-Aided Detection. *JAMA Intern Med* 2015;175(11):1828-37.
42. Zanardo M, Cozzi A, Trimboli RM, Labaj O, Monti CB, Schiaffino S, et al. Technique, protocols and adverse reactions for contrast-enhanced spectral mammography (CESM): a systematic review. *Insights Imaging* 2019;10(1):76.
43. Ciatto S, Houssami N, Bernardi D, Caumo F, Pellegrini M, Brunelli S, et al. Integration of 3D digital mammography with tomosynthesis for population breast-cancer screening (STORM): a prospective comparison study. *Lancet Oncol* 2013;14(7):583-9.

44. American College Radiology. BI-RADS Atlas: Breast Imaging Reporting and Data System; Mammography, Ultrasound, Magnetic Resonance Imaging, Follow-up and Outcome Monitoring, Data Dictionary. 2013. Disponible en: https://books.google.com.mx/books/about/2013_ACR_BI_RADS_Atlas.html?id=nhWSjwEACAAJ&redir_esc=y. (Consultado 26 de abril 2023).
45. Malherbe K, Tafti D. StatPearls. Ultrasonido de mama. 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557837/>. (Consultado 26 de abril 2023).
46. Geisel J, Raghu M, Hooley R. The Role of Ultrasound in Breast Cancer Screening: The Case for and Against Ultrasound. *Semin Ultrasound CT MR* 2018;39(1):25-34.
47. Brem RF, Lenihan MJ, Lieberman J, Torrente J. Screening breast ultrasound: past, present, and future. *AJR Am J Roentgenol* 2015;204(2):234-40.
48. Thigpen D, Kappler A, Brem R. The Role of Ultrasound in Screening Dense Breasts-A Review of the Literature and Practical Solutions for Implementation. *Diagnostics (Basel)* 2018;8(1).
49. Marino MA, Avendano D, Zapata P, Riedl CC, Pinker K. Lymph Node Imaging in Patients with Primary Breast Cancer: Concurrent Diagnostic Tools. *Oncologist* 2020;25(2):e231-e42.
50. Vidya R, Iqbal FM, Bickley B. Pre-operative axillary staging: should core biopsy be preferred to fine needle aspiration cytology? *Ecancermedicallscience* 2017;11:724.
51. Wengert GJ, Helbich TH, Kapetas P, Baltzer PA, Pinker K. Density and tailored breast cancer screening: practice and prediction - an overview. *Acta Radiol Open* 2018;7(9):2058460118791212.
52. Teller P, Jefford VJ, Gabram SG, Newell M, Carlson GW. The utility of breast MRI in the management of breast cancer. *Breast J* 2010;16(4):394-403.
53. Rochat CJ, Baird GL, Lourenco AP. Digital Mammography Stereotactic Biopsy versus Digital Breast Tomosynthesis-guided Biopsy: Differences in Biopsy Targets, Pathologic Results, and Discordance Rates. *Radiology* 2020;294(3):518-27.

54. Shah AD, Mehta AK, Talati N, Brem R, Margolies LR. Breast tissue markers: Why? What's out there? How do I choose? *Clin Imaging* 2018;52:123-36.
55. Adepoju L, Qu W, Kazan V, Nazzal M, Williams M, Sferra J. The evaluation of national time trends, quality of care, and factors affecting the use of minimally invasive breast biopsy and open biopsy for diagnosis of breast lesions. *Am J Surg* 2014;208(3):382-90.
56. Hendry S, Salgado R, Gevaert T, Russell PA, John T, Thapa B, et al. Assessing Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Solid Tumors: A Practical Review for Pathologists and Proposal for a Standardized Method from the International Immuno-Oncology Biomarkers Working Group: Part 2: TILs in Melanoma, Gastrointestinal Tract Carcinomas, Non-Small Cell Lung Carcinoma and Mesothelioma, Endometrial and Ovarian Carcinomas, Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck, Genitourinary Carcinomas, and Primary Brain Tumors. *Adv Anat Pathol* 2017;24(6):311-35.
57. Anderson WF, Chatterjee N, Ershler WB, Brawley OW. Estrogen receptor breast cancer phenotypes in the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Breast Cancer Res Treat* 2002;76(1):27-36.
58. Allison KH. Prognostic and predictive parameters in breast pathology: a pathologist's primer. *Mod Pathol* 2021;34(Suppl 1):94-106.
59. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thurlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013;24(9):2206-23.
60. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26 Suppl 5:v8-30.
61. Cadoo KA, Fournier MN, Morris PG. Biological subtypes of breast cancer: current concepts and implications for recurrence patterns. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2013;57(4):312-21.
62. Morris GJ, Naidu S, Topham AK, Guiles F, Xu Y, McCue P, et al. Differences in breast carcinoma characteristics in newly diagnosed African-American and

Caucasian patients: a single-institution compilation compared with the National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Cancer* 2007;110(4):876-84.

63. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 2007;13(15 Pt 1):4429-34.

64. Morris PG, Murphy CG, Mallam D, Accordino M, Patil S, Howard J, et al. Limited overall survival in patients with brain metastases from triple negative breast cancer. *Breast J* 2012;18(4):345-50.

65. Dent R, Hanna WM, Trudeau M, Rawlinson E, Sun P, Narod SA. Pattern of metastatic spread in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009;115(2):423-8.

66. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, Houssami N, Chavez-MacGregor M, Harris JR, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma in Situ. *Pract Radiat Oncol* 2016;6(5):287-95.

67. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017;67(4):290-303.

68. Fisher B. A biological perspective of breast cancer: contributions of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project clinical trials. *CA Cancer J Clin* 1991;41(2):97-111.

69. Brinkley D, Haybrittle JL. The curability of breast cancer. *Lancet* 1975;2(7925):95-7.

70. Fisher B, Fisher ER. The interrelationship of hematogenous and lymphatic tumor cell dissemination. *Surg Gynecol Obstet* 1966;122(4):791-8.

71. Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P, Rossi A, Brugnatelli L, Brambilla C, et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med* 1976;294(8):405-10.

72. Fisher B, Ravdin RG, Ausman RK, Slack NH, Moore GE, Noer RJ. Surgical adjuvant chemotherapy in cancer of the breast: results of a decade of cooperative investigation. *Ann Surg* 1968;168(3):337-56.
73. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019;380(7):617-28.
74. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJ, Mansel RE, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014;15(12):1303-10.
75. Haque W, Verma V, Hatch S, Suzanne Klimberg V, Brian Butler E, Teh BS. Response rates and pathologic complete response by breast cancer molecular subtype following neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2018;170(3):559-67.
76. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011;378(9793):771-84.
77. Regan MM, Francis PA, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Viale G, et al. Absolute Benefit of Adjuvant Endocrine Therapies for Premenopausal Women With Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Early Breast Cancer: TEXT and SOFT Trials. *J Clin Oncol* 2016;34(19):2221-31.
78. Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *N Engl J Med* 2017;377(19):1836-46.
79. Cuzick J, Sestak I, Pinder SE, Ellis IO, Forsyth S, Bundred NJ, et al. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. *Lancet Oncol* 2011;12(1):21-9.
80. Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML, Dixon JM, Irwig L, Brennan ME, et al. Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women

with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Eur J Cancer* 2010;46(18):3219-32.

81. Halsted WS. I. The Results of Operations for the Cure of Cancer of the Breast Performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. *Ann Surg* 1894;20(5):497-555.

82. Fisher B, Montague E, Redmond C, Deutsch M, Brown GR, Zauber A, et al. Findings from NSABP Protocol No. B-04-comparison of radical mastectomy with alternative treatments for primary breast cancer. I. Radiation compliance and its relation to treatment outcome. *Cancer* 1980;46(1):1-13.

83. Chiesa F, Sacchini VS. Risk-reducing mastectomy. *Minerva Ginecol* 2016;68(5):544-7.

84. Gonzalez EG, Rancati AO. Skin-sparing mastectomy. *Gland Surg* 2015;4(6):541-53.

85. Clough KB, Kaufman GJ, Nos C, Buccimazza I, Sarfati IM. Improving breast cancer surgery: a classification and quadrant per quadrant atlas for oncoplastic surgery. *Ann Surg Oncol* 2010;17(5):1375-91.

86. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis. *Cancer* 2006;106(1):4-16.

87. Giuliano AE, Ballman K, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, et al. Locoregional Recurrence After Sentinel Lymph Node Dissection With or Without Axillary Dissection in Patients With Sentinel Lymph Node Metastases: Long-term Follow-up From the American College of Surgeons Oncology Group (Alliance) ACOSOG Z0011 Randomized Trial. *Ann Surg* 2016;264(3):413-20.

88. González OJM, Morales WMM, López CZ, Díaz VM. [Prognostic factors of breast cancer]. *Rev Cub Cir* 2011;50(1):130-38.

89. Cairat M, Rinaldi S, Navionis AS, Romieu I, Biessy C, Viallon V, et al. Circulating inflammatory biomarkers, adipokines and breast cancer risk-a case-control study nested within the EPIC cohort. *BMC Med* 2022;20(1):118.

90. Trinchieri G. Cancer and inflammation: an old intuition with rapidly evolving new concepts. *Annu Rev Immunol* 2012;30:677-706.

91. DeNardo DG, Coussens LM. Inflammation and breast cancer. Balancing immune response: crosstalk between adaptive and innate immune cells during breast cancer progression. *Breast Cancer Res* 2007;9(4):212.
92. Jiang X, Shapiro DJ. The immune system and inflammation in breast cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2014;382(1):673-82.
93. Lithgow D, Covington C. Chronic inflammation and breast pathology: a theoretical model. *Biol Res Nurs* 2005;7(2):118-29.
94. Bel'skaya LV, Loginova AI, Sarf EA. Pro-Inflammatory and Anti-Inflammatory Salivary Cytokines in Breast Cancer: Relationship with Clinicopathological Characteristics of the Tumor. *Curr Issues Mol Biol* 2022;44(10):4676-91.
95. Romero-Cordoba S, Meneghini E, Sant M, Iorio MV, Sfondrini L, Paolini B, et al. Decoding Immune Heterogeneity of Triple Negative Breast Cancer and Its Association with Systemic Inflammation. *Cancers (Basel)* 2019;11(7).
96. Hutchinson KE, Yost SE, Chang CW, Johnson RM, Carr AR, McAdam PR, et al. Comprehensive Profiling of Poor-Risk Paired Primary and Recurrent Triple-Negative Breast Cancers Reveals Immune Phenotype Shifts. *Clin Cancer Res* 2020;26(3):657-68.
97. Mohammed AS, Al-Janabi AA. Analytical Computation of Interleukin17A Activity in Breast Cancer Patients Using Bioinformatics Methods. *Arch Razi Inst* 2021;76(4):895-901.
98. Korlimarla A, Ps H, Prabhu J, Ragulan C, Patil Y, Vp S, et al. Comprehensive characterization of immune landscape of Indian and Western triple negative breast cancers. *Transl Oncol* 2022;25:101511.
99. Ream M, Saez-Clarke E, Taub C, Diaz A, Frasca D, Blomberg BB, et al. Brief Post-Surgical Stress Management Reduces Pro-Inflammatory Cytokines in Overweight and Obese Breast Cancer Patients Undergoing Primary Treatment. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2022;27(5):148.
100. Radin AS, Bower JE, Irwin MR, Asher A, Hurvitz SA, Cole SW, et al. Acute health-related quality of life outcomes and systemic inflammatory markers following contemporary breast cancer surgery. *NPJ Breast Cancer* 2022;8(1):91.

101. Schreier S, Budchart P, Borwornpinyo S, Arpornwirat W, Lertsithichai P, Chirappapha P, et al. New inflammatory indicators for cell-based liquid biopsy: association of the circulating CD44+/CD24- non-hematopoietic rare cell phenotype with breast cancer residual disease. *J Cancer Res Clin Oncol* 2022;1-12.
102. Schauer T, Henriksson A, Strandberg E, Lindman H, Berntsen S, Demmelmaier I, et al. Pre-treatment levels of inflammatory markers and chemotherapy completion rates in patients with early-stage breast cancer. *Int J Clin Oncol* 2023;28(1):89-98.
103. Kalli S, Semine A, Cohen S, Naber SP, Makim SS, Bahl M. American Joint Committee on Cancer's Staging System for Breast Cancer, Eight Edition: What the Radiologist Needs to Know. *RadioGraphics* 2018;38:1921-33.
104. Almagro E, González CS, Espinosa E. Factores pronósticos en el cáncer de mama en estadio inicial. *Med Clin (Barc)*. 2016;146(4):167-71.
105. Zhong, YM., Tong, F. & Shen, J. Lympho-vascular invasion impacts the prognosis in breast-conserving surgery: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2022, 22-12.

ANEXO 1. ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE MAMA (103).

Tumor primario Las definiciones para clasificar el tumor primario (T) son las mismas para la clasificación clínica y patológica. Si las mediciones son hechas por exploración física, el médico debe usar los estadios mayores (T1, T2 o T3). Si se realizan otras mediciones tales como la mamografía o estudio histopatológico puede usarse los subgrupos de los estadios mayores.

Tabla 1. Estadificación anatómica del tumor primario: clínica y patológica.

Tx	El tumor primario no puede ser evaluado
T0	No hay evidencia de tumor primario
Tis (DCIS)	Carcinoma Ductal <i>in situ</i>
Tis (Paget)	Enfermedad de Paget del pezón sin tumor
T1	Tumor de 2 cm o menor
T1mi	Microinvasión de 0.1 cm o menos
T1a	Tumor mayor de 0.1 cm y menor de 0.5 cm
T1b	Tumor mayor de 0.5 cm y menor de 1 cm
T1c	Tumor mayor de 1 cm y menor de 2 cm
T2	Tumor mayor de 2 cm y menor de 5 cm
T3	Tumor mayor de 5 cm
T4	Tumor de cualquier tamaño con extensión a pared torácica o piel con cambios macroscópicos
T4a	Extensión a pared torácica
T4b	Cambios macroscópicos en la piel incluyendo ulceración y / o nódulos satélites en piel y / o edema
T4c	Ambos T4a y T4b
T4d	Carcinoma inflamatorio

Tabla 2. Estadificación clínica ganglionar linfática regional.

cNX	Ganglios linfáticos no pueden ser evaluados (removidos previamente)
cN0	Sin metástasis a ganglios linfáticos
cN1	Metástasis a ganglios linfáticos axilares móviles ipsilaterales nivel I y / o nivel II
cN1mi	Micrometástasis
cN2	Metástasis a ganglios linfáticos axilares ipsilaterales, fijos o conglomerados de nivel I y / o II; metástasis a ganglios linfáticos mamaros internos ipsilaterales sin metástasis en ganglios linfáticos axilares
cN2a	Metástasis a ganglios linfáticos axilares ipsilaterales, fijos o conglomerados de nivel I y / o II
cN2b	Metástasis a ganglios linfáticos axilares ipsilaterales, fijos o conglomerados de nivel I y / o II; metástasis a ganglios linfáticos mamaros internos ipsilaterales sin metástasis en ganglios linfáticos axilares
cN3	Metástasis en ganglios linfáticos axilares ipsilaterales de nivel III con o sin metástasis axilares de nivel I y / o nivel II; metástasis a ganglios linfáticos mamaros internos ipsilaterales con metástasis a ganglios linfáticos axilares de nivel I y / nivel II; o metástasis a ganglios supraclaviculares ipsilaterales
cN3a	Metástasis en ganglios linfáticos axilares ipsilaterales de nivel III con o sin metástasis axilares de nivel I y / o nivel II
cN3b	Metástasis a ganglios linfáticos mamaros internos ipsilaterales con metástasis a ganglios linfáticos axilares de nivel I y / nivel II
cN3c	Metástasis a ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales

Tabla 3. Estadificación clínica y patológica de las metástasis a distancia.

M0	Sin evidencia clínica o por imagen de metástasis a distancia
cM0 (i+)	Sin evidencia clínica o por imagen de metástasis a distancia, pero con células tumorales o grupos que miden ≤ 0.2 mm detectadas en sangre circulante, médula ósea u otros tejidos ganglionares no regionales en la ausencia de signos o síntomas clínicos de metástasis.
cM1	Metástasis a distancia según las características clínicas o de imagen
pM1	Metástasis a distancia demostrada histológicamente en órganos sólidos; o si las metástasis en ganglios no regionales miden > 0.2 mm

Tabla 4. Clasificación por estadios.

ESTADIO 0	Tis	N0	M0
ESTADIO IA	T1	N0	M0
ESTADIO IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
ESTADIO IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
ESTADIO IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
ESTADIO IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
ESTADIO IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
ESTADIO IIIC	CUALQUIER T	N3	M0
ESTADIO IV	CUALQUIER T	CUALQUIER N	M1

Tabla 5. Nueva clasificación pronóstica, modificaciones.

TNM	Biomarcadores	AJCC Estadio anatómico	AJCC Estadio pronóstico
T2N0M0	Grado 1-3 ER+, PR+/-, HER2-, Oncotype DX Score < 11	IIA	IA
T2N1M0	Grado 1-3 ER+, PR+, HER2+	IIB	IB
T2N1M0	Grado 2-3 ER-, PR-, HER2-	IIB	IIIB
T3N0M0	Grado 1-3 ER+, PR+, HER2+	IIB	IB
T3N0M0	Grado 2-3 ER-, PR-, HER2-	IIB	IIIB
T3N2M0	Grado 1-2 ER+, PR+, HER2+/-	IIIA	IIA

ANEXO 2.



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA INVESTIGACIÓN
(ADULTOS)**

Nombre del estudio:	Efecto de la técnica anestésica en cirugía oncológica conservadora de mama sobre la expresión de marcadores de inflamación, de células natural killer y de células tumorales circulantes.
Patrocinador externo (si aplica)*:	
Lugar y fecha:	
Número de registro institucional:	R-2019-3606-018
Justificación y objetivo del estudio:	En México el cáncer de mama es una prioridad de salud en las mujeres. Aunque muchos estudios mencionan los posibles beneficios a corto y largo plazo al utilizar anestesia regional (bloques nerviosos o raquia) durante la cirugía para cáncer de mama, no se ha realizado un estudio que compare el efecto de las diversas formas de anestesiarse (raquia y anestesia general) que se utilizan en la UMAE HGO4 sobre la cantidad de células tumorales circulantes (malignas) en sangre y sobre la respuesta inflamatoria que se genera para reconocer y eliminar esas células durante la cirugía. A usted la estamos invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivos: demostrar que la aplicación de anestesia regional en conjunto con la anestesia general disminuye los niveles de células tumorales en la sangre y mantiene en funcionamiento las células que se encargan de reconocerlas y eliminarlas.
Procedimientos:	En caso de aceptar participar, el estudio consta de las siguientes fases: La primera implica una valoración antes de la cirugía (consulta preanestésica), realizada por el servicio de Anestesiología, en esta consulta se le asignará a una de las posibles técnicas de anestesia, es decir anestesia general ó sedación mas raquia ó anestesia general más un medicamento en la vena (lidocaína) ó anestesia general más bloqueo nervioso. Se tomarán muestras de sangre en 3 ocasiones (12 ml cada una, aproximadamente dos cucharaditas y media); la primera se obtendrá antes de la cirugía cuando usted obtenga un resultado de prueba COVID negativo, la segunda, justo al terminar la cirugía y la tercera 24 horas después de finalizar la cirugía. La cirugía se realizará de forma rutinaria. Después de la cirugía pasará al área de recuperación anestésica.
Posibles riesgos y molestias:	El día de su cirugía se obtendrá una muestra de sangre de una vena en el brazo del lado que no la van a operar (este procedimiento puede generar dolor leve e incluso moretones), y se obtendrá una muestra de sangre (12 ml, aproximadamente dos cucharaditas y media). La siguiente muestra de sangre usted estará dormida y no tendrá ninguna molestia. La tercera muestra se tomará 24 horas después de finalizar la cirugía e igual que en la primera toma de muestra, puede ocurrir que no se logre canalizar la vena en el primer intento, por lo que será necesario intentar nuevamente, y se podría generar moretones y dolor leve en el sitio de punción.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Este estudio no tiene beneficio directo para usted, pero permitirá que en un futuro otras pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenido sobre la importancia de las diversas técnicas de anestesia en la cirugía de cáncer de mama
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	En el transcurso del estudio, usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo al investigador responsable.
Participación o retiro:	<ul style="list-style-type: none"> - Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria. - No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación, se le brindará la atención médica rutinaria. - Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, aún cuando el investigador responsable le pida lo contrario, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su totalidad. - No tendrá que hacer gasto para el estudio. - No recibirá pago por su participación. - Existen circunstancias que harán que no continúe en el estudio: <ul style="list-style-type: none"> o La cirugía dure más de 180 minutos. o Por causas de su salud se necesite transfundirle sangre o derivados de esta, antes o durante la cirugía. - Si no continua en el estudio, se le seguirá brindando la atención por el personal de salud.
Privacidad y confidencialidad:	La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricto secreto por el grupo de investigadores. Si usted lo autoriza, las muestras de sangre, la información y los datos obtenidos podrán almacenarse y utilizarse con fines científicos para otros estudios, sin revelar su identidad.
En caso de colección de material biológico (si aplica):	
<input type="checkbox"/>	No autorizo que se tomen las muestras.
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tomen las muestras sólo para este estudio.

Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros y que las muestras sean conservadas por 10 años tras lo cual se destruirán las mismas.

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes: Se le otorgará la atención médica de rutina independientemente de que acepte o no participar en el estudio.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigadora o Investigador Responsable: Dra. Eunice López Muñoz, matrícula 99372155, adscrita a la Unidad de Investigación en Medicina Reproductiva, UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala", IMSS. Teléfono 55506422 Ext. 28039, de lunes a viernes en un horario de 7:00 a 15:00 hrs.

Colaboradores: Dr. Miguel Ángel López Valle, 99380444, adscrito al Servicio de Tumores de Mama, UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala", IMSS. Teléfono 55506422 Ext. 28015, de lunes a viernes en un horario de 7:00 a 15:00 hrs.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité de Ética de Investigación en Salud del CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, correo electrónico: comiteeticainv.imss@gmail.com

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Clave: 2810-009-013

Anexo 3.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No. 4, "LUIS CASTELAZO AYALA"
Dirección de Educación de Investigación en Salud
Jefatura de la División de Investigación en Salud
Comité Local de Investigación en Salud 3606
y Comité de Ética en Investigación 36068

SOLICITUD DE EXENCIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA REALIZACIÓN DE UN PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Ciudad de México, a __7__ de __junio__ de __2023__.

En casos excepcionales el Comité de Ética en Investigación podrá aprobar la **exención de la documentación del consentimiento informado**. Es decir, el investigador principal o personas delegadas deben proporcionar al sujeto la información de consentimiento, pero no se requiere obtener la firma del sujeto en el documento de consentimiento informado.

Teniendo esto en consideración:

El/La que suscribe __Dra. en C. Eunice López Muñoz__ con adscripción a la __Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva__ de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala", Instituto Mexicano del Seguro Social, con domicilio Río Magdalena 289, Colonia Tizapán San Ángel, Alcaldía Álvaro Obregón, CP 01090, Ciudad de México, México. Número de teléfono __555506060__ Ext. 28039__ y correo electrónico __astridkaryme2001@yahoo.com.mx__.

Manifiesta:

Que desea utilizar datos de pacientes de registros clínicos/bases de datos para efectuar el proyecto de investigación titulado: __Comparación de la expresión prequirúrgica de marcadores de inflamación séricos en función de las características histopatológicas tumorales en mujeres con cáncer de mama temprano.__

Dicho proyecto corresponde a:

- Un estudio que va a realizarse utilizando una base de datos existente en la __Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva__ y NO contiene datos de carácter personal que permitan la identificación de los pacientes.
- Un estudio retrospectivo que abarca un periodo del __1__ de __enero__ del __2022__ al __31__ de __diciembre__ del __2022__, por lo que resultará prácticamente imposible solicitar los consentimientos informados a todos los sujetos de estudio, situación que haría inviable la realización del proyecto de investigación.
- Otra (especificar y justificar): __Se revisarán expedientes clínicos__

Y solicita:

La exención del documento del consentimiento informado para la realización de este proyecto de investigación

____Dra. en C. Eunice López Muñoz____
Nombre y firma del investigador responsable

Av. Río Magdalena No. 289, Sexto Piso, Col. Tizapán San Ángel, Alcaldía Álvaro Obregón, C. P. 01090, Ciudad de México.
Tel. 55 55506060, Ext. 28015. www.imss.gob.mx



ANEXO 4.

22/6/23, 11:58

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3606**.
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 4 LUIS CASTELAZO AYALA

Registro COFEPRIS **17 CI 09 010 024**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 09 CEI 026 2016121**

FECHA **Jueves, 22 de junio de 2023**

Doctor (a) Eunice López Muñoz

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Comparación de la expresión prequirúrgica de marcadores de inflamación séricos en función de las características histopatológicas tumorales en mujeres con cáncer de mama temprano** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2023-3606-033

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Doctor (a) Oscar Moreno Alvarez
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3606

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



ANEXO 5. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

**Comparación de la expresión prequirúrgica de
marcadores de inflamación séricos en función de las características
histopatológicas tumorales en mujeres con cáncer de mama temprano.**

Codificación: _____.

Fecha: _____.

Edad: _____. **Peso:** _____. **Talla:** _____. **IMC:** _____.

Expresión de citocinas séricas prequirúrgicas

Citocina	Valor (pg/dL)	Citocina	Valor (pg/dL)
APRIL / TNFSF13		IL-26	
BAFF / TNFSF13B		IL-27 (p28)	
sCD30 / TNFRSF8		IL-28A / IFN- λ 2	
sCD163		IL-29/IFN- λ 1	
Chitinase-3-like 1		IL-32	
gp130 / sIL-6R β		IL-34	
IFN- α 2		IL-35	
IFN- β		LIGHT / TNFSF14	
IFN- γ		MMP-1	
IL-2		MMP-2	
sIL-6R α		MMP-3	
IL-8		Osteocalcin	
IL-10		Osteopontin	
IL-11		Pentraxin-3	
IL-12 (p40)		sTNF-R1	
IL-12 (p70)		sTNF-R2	
IL-19		TSLP	
IL-20		TWEAK / TNFSF12	
IL-22			

Estadio clínico del cáncer: _____

Estadio patológico del cáncer: _____

Tamaño tumoral patológico: _____

Tipo histológico: _____

Grado histológico: _____

Invasión linfovascular: _____

Bordes tumorales: _____

Necrosis tumoral: _____

Ganglios linfáticos disecados: _____

Ganglios linfáticos metastásicos: _____

Índice ganglionar metastásico: _____

Expresión de receptores de estrógenos: _____

Expresión de receptores de progesterona: _____

Expresión de receptores HER2/Neu: _____

Clasificación molecular: _____

Nombre de quien elaboró la hoja de recolección:



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO
SOCIAL UMAE HOSPITAL DE GINECO
OBSTETRICIA No.4“LUIS CASTELAZO
AYALA”**



ANEXO 6. Declaración de Autenticidad y No Plagio

Por el presente documento, yo **Génesis García Ibarra** alumna de posgrado de la Especialidad en Ginecología y Obstetricia en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Gineco - Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”, del IMSS. Informo que he elaborado el Trabajo de Investigación, tema de tesis denominado “*Comparación de la expresión prequirúrgica de marcadores de inflamación séricos en función de las características histopatológicas tumorales en cáncer de mama temprano*” y declaro que:

1. En este trabajo no existe plagio de ninguna naturaleza y es de carácter original, siendo resultado de mi trabajo personal, el cual no he copiado de otro trabajo de investigación, ni utilizado ideas, fórmulas, ni citas completas “strictu sensu”, así como ilustraciones diversas, obtenidas de cualquier tesis, obra, artículo, memoria, etc., (en versión digital o impresa).
2. Asimismo, dejo constancia de que las citas de otros autores han sido debidamente identificadas en el trabajo, por lo que no se ha asumido como propias las ideas vertidas por terceros, ya sea de fuentes encontradas en medios escritos como en Internet.
3. Asimismo, afirmo que soy responsable de todo su contenido y asumo, como autor, las consecuencias ante cualquier falta, error u omisión de referencias en el documento. Sé que este compromiso de autenticidad y no plagio puede tener connotaciones éticas y legales.

Por ello, en caso de incumplimiento de esta declaración, me someto a lo dispuesto en la Normatividad que implique al programa.

Génesis García Ibarra

Nombre completo del residente