



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA NÚMERO 4
LUIS CASTELAZO AYALA**

Hallazgos histopatológicos y su asociación con el número de ganglios axilares metastásicos en pacientes con cáncer de mama etapa cN0 con ganglio centinela positivo

**Tesis para obtener el grado de especialista en
Ginecología y Obstetricia**

Presenta

Dra. Giulia Sánchez Turrubiates

Asesores:

**Dr. Miguel Ángel López Valle
Dra. En C. Eunice López Muñoz**



CIUDAD DE MÉXICO

GRADUACIÓN: FEBRERO 2023



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.

Índice

<u>RESUMEN</u>	<u>4</u>
<u>ANTECEDENTES CIENTÍFICOS</u>	<u>6</u>
<u>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</u>	<u>21</u>
<u>JUSTIFICACIÓN</u>	<u>22</u>
<u>OBJETIVOS</u>	<u>23</u>
<u>HIPÓTESIS</u>	<u>23</u>
<u>MATERIAL Y MÉTODOS</u>	<u>24</u>
<u>VARIABLES DE ESTUDIO</u>	<u>25</u>
<u>IDENTIFICACIÓN DE LAS VARIABLES</u>	<u>25</u>
<u>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</u>	<u>29</u>
<u>ASPECTOS ÉTICOS</u>	<u>30</u>
<u>RESULTADOS</u>	<u>32</u>
<u>DISCUSIÓN</u>	<u>47</u>
<u>CONCLUSIONES</u>	<u>50</u>
<u>BIBLIOGRAFÍA</u>	<u>51</u>
<u>TABLAS Y ANEXOS</u>	<u>54</u>

CARTA DE ACEPTACIÓN DEL TRABAJO DE TESIS

Por medio de la presente, informamos que la Dra. Giulia Sánchez Turrubiates, residente de la especialidad de Ginecología y Obstetricia, ha concluido la escritura de su tesis: “Hallazgos histopatológicos y su asociación con el número de ganglios axilares metastásicos en pacientes con cáncer de mama etapa cN0 con ganglio centinela positivo” con número de registro del proyecto R-2022-3606-019, por lo que otorgamos la autorización para la presentación y defensa de la misma.

Dr. Oscar Moreno Álvarez

Director General

Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Gineco Obstetricia No. 4, “Luis Castelazo Ayala”

Dr. Juan Carlos Martínez Chequer

Director de Educación e Investigación en Salud

Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Gineco Obstetricia No. 4, “Luis Castelazo Ayala”

Dr. Rogelio Apolo Aguado Pérez

Jefe de Educación en Salud

Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Gineco Obstetricia No. 4, “Luis Castelazo Ayala”

Dr. Miguel Ángel López Valle

Tutor de tesis

Jefe de Servicio de Oncología Mamaria

Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Gineco Obstetricia No. 4, “Luis Castelazo Ayala”

Dra. en C. Eunice López Muñoz

Cotutor de tesis

Investigador titular A Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva

Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Gineco Obstetricia No. 4, “Luis Castelazo Ayala”

RESUMEN

Hallazgos histopatológicos y su asociación con el número de ganglios axilares metastásicos en pacientes con cáncer de mama etapa cN0 con ganglio centinela positivo

Antecedentes: El ganglio centinela es un factor pronóstico importante en cáncer de mama primario y es el procedimiento quirúrgico de elección para estadificar etapas tempranas al ser un método eficiente de estadificación a nivel ganglionar, que brinda seguridad oncológica y menor morbilidad.

Objetivo: Se evaluó la asociación del número de ganglios axilares metastásicos con los hallazgos histopatológicos (tamaño tumoral, grado, tipo histológico, subtipo molecular e invasión linfovascular) en pacientes con CaMa cN0 con ganglio centinela positivo.

Material y métodos: Estudio observacional, transversal y analítico que incluyó pacientes con CaMa clasificadas previamente como cN0 y que se les realizó mapeo linfático con biopsia de ganglio centinela con estudio trans-operatorio positivo en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2017 y el 31 de diciembre de 2020, en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”, IMSS.

Resultados: Se identificaron 1415 casos con cáncer de mama, 910 fueron clasificados como cáncer de mama cN0 al momento del diagnóstico. En 216 casos, se reportó ganglio centinela positivo. El tipo histológico ductal infiltrante se encontró con una frecuencia de 62%. Los tumores poco diferenciados se encontraron en un 50%. Respecto a los receptores hormonales el Luminal A fue el más frecuente encontrándose en un 62.5% y un tamaño tumoral máximo de 66 mm y diámetro menor de 2 mm. En el 75% se evidenció presencia de invasión linfovascular.

Conclusiones: Se encontró que a mayor tamaño tumoral mayor cantidad de ganglios axilares positivos, siendo la estirpe histológica más asociada a metástasis el micropapilar y lobulillar infiltrante. No se identificó que el grado histológico, el subtipo molecular ni la presencia o ausencia de invasión linfovascular se asociaron con un mayor número de ganglios axilares positivos.

Palabras clave: ganglio centinela, asociación histopatológica, tamaño tumoral, grado histológico, invasión linfovascular.

SUMMARY

Title. Histopathological findings and their association with the number of metastatic axillary lymph nodes in breast cancer patients at stage cN0 with positive sentinel node.

Background. Sentinel node is an important prognostic factor in breast cancer and it has become the gold standard to classify early stages (cN0) since it's an effective surgical procedure used to stage at a nodular level offering oncological safety and less morbidity. The traditional factors associated with lymph node metastasis are tumor size, molecular subtype, lymphovascular invasion and histological type. Nonetheless, there are few studies in which these factors are analyzed with the number of affected lymph nodes in early-stage breast cancer.

Objective. To evaluate the association of metastatic axillary lymph nodes with histopathological factors (tumor size, histological grade, histological type, molecular subtype, lymphovascular invasion) in breast cancer patients with stage cN0 presenting positive sentinel node at the Obstetrics and Gynecology Hospital No. 4 "Luis Castelazo Ayala".

Material and methods. An observational, transversal, retrospective and analytical study was carried out in which patients with early-stage breast cancer in which sentinel node biopsy and lymphatic mapping was executed with a trans-operative positive result were included during the period from January 1, 2017 to December 31, 2020 at the Obstetrics and Gynecology Hospital No. 4 "Luis Castelazo Ayala".

Results. We identified 1415 breast cancer patients, 910 were classified as cN0 at the time of diagnosis. The main histological type was ductal in 62%. Histological grade was the least differentiated at 50%. The most frequent molecular subtype was Luminal A present in 62.5% and a maximum tumor size of 66 mm. Lymphovascular invasion was present in 75%.

Conclusion: We found that a greater tumor size was associated with a greater quantity of axillary metastatic lymph nodes. We did not find association with histological grade, molecular subtype or lymphovascular invasion with a greater number of positive axillary lymph nodes.

Keywords. Sentinel node, histopathologic association, tumor size, histological grade, lymphovascular invasion, molecular subtype.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

Definición

El cáncer de mama (CaMa) es una enfermedad heterogénea, con diferentes características biológicas, así como comportamientos clínicos que se desarrolla como un tumor maligno caracterizado por pérdida en el control de crecimiento, desarrollo y multiplicación celular, con la capacidad de producir metástasis y que es diagnosticado por estudio histopatológico (1). La evolución clínica y pronóstico de esta patología, la cual es mortal si no es tratada, depende mucho de su histología, su biología molecular y el estadio clínico al momento del diagnóstico.

Epidemiología

A nivel mundial, el cáncer de mama es la primera neoplasia maligna más frecuente después del cáncer de pulmón, representando más de dos millones de casos cada año (2). Es la quinta causa de muerte por cáncer en general y la principal causa de muerte por cáncer en mujeres en todo el mundo. En América, se estima que 1 de cada 9 mujeres (11%) desarrollará CaMa. El 85% de los pacientes no cuentan con historia familiar de CaMa y 66% no cuentan con factores de riesgo asociados. Sin embargo, el riesgo aumenta con la edad, observándose un incremento de forma contundente después de la menopausia. En México, desde el año 2006, el CaMa ocupa el primer lugar de mortalidad por cáncer en mujeres mayores de 25 años y desde el 2010, la tasa estandarizada de mortalidad ha sido mayor a 18.7 por 100 mil muertes de mujeres de 25 años y más, lo que representa un incremento de 49.5% en las últimas dos décadas (3,4).

Fisiopatología

El crecimiento celular es un proceso finamente regulado. En ocasiones, debido a causas exógenas como endógenas, el control del crecimiento, maduración, división y muerte celular no funcionan adecuadamente y una célula puede crecer y dividirse sin un fin determinado. El cáncer inicia cuando las células de alguna parte del cuerpo comienzan a proliferar descontroladamente. Todos los tipos de cáncer, independientemente de su origen, surgen por la alteración en el crecimiento celular. Las células hijas heredan dicha

susceptibilidad a crecer y dividirse sin responder a los controles de regulación, dando lugar a un grupo de células (clon) que forman un tumor. Además de la pérdida del control del crecimiento celular, las células cancerosas tienen una vida útil más larga y, en lugar de morir, continúan creciendo y formando nuevas células anormales. Las células cancerosas también pueden invadir otros tejidos, proceso conocido como metástasis. Los tumores formados por las células cancerosas se convierten en tumores que son abastecidos por una nueva red de vasos sanguíneos, lo que se conoce como angiogénesis y es un proceso que mantiene el suministro de sangre y de nutrientes a las células cancerosas (5).

El CaMa se desarrolla a partir del daño al ácido desoxirribonucleico (DNA) y mutaciones genéticas en las células de la mama que pueden ser influidas por la exposición a estrógenos. Al igual que otros tipos de cáncer, existen varios factores que pueden incrementar el riesgo de desarrollar CaMa (5).

Etiología y factores de riesgo

No existe una causa única del cáncer, sino un grupo de factores cuyos efectos actúan en conjunto y sinérgicamente para predisponer al desarrollo de cáncer.

Los factores exógenos son responsables del 80-90% de todas las neoplasias, y los factores endógenos son responsables del 10-20% restante. Los factores endógenos corresponden a mutaciones espontáneas o hereditarias que ocurren en las células de la mama (4).

Los principales factores de riesgo son biológicos, entre los que se incluyen ser mujer, edad avanzada, historia familiar de CaMa (en familiares de primer grado), antecedentes de hiperplasia ductal atípica, cicatriz radial y carcinoma lobulillar *in situ*, menarquia antes de los 12 años y menopausia después de los 52 años, mayor densidad mamaria, ser portador/a de mutaciones en genes de susceptibilidad a CaMa (Por ejemplo: *BRCA1*, *BRCA2*, *STK11*) (6). Otros factores de riesgo son la exposición a radiación ionizante terapéutica torácica (principalmente durante el desarrollo o el crecimiento), factores reproductivos como ser nuligesta, edad de primer embarazo a término después de los 30 años y factores relacionados con el estilo de vida (7). El factor de riesgo relacionado con el estilo de vida más importante en México es la obesidad, ya que esta condición está presente en un porcentaje muy elevado de la población, representando un serio problema de salud pública con alto impacto en la sociedad. Así mismo, las mujeres obesas postmenopáusicas poseen

un riesgo mayor de padecer CaMa, en comparación con las no obesas, lo cual parece deberse a niveles altos de estrógenos circulantes y un estado de inflamación crónico. Adicionalmente, las supervivientes de CaMa que desarrollan obesidad, tienen un mayor riesgo de recurrencia o de presentar un segundo cáncer primario (8).

Además de los factores de riesgo, las pacientes con esta enfermedad poseen un sistema inmune con la habilidad de promover el crecimiento tumoral a través de una respuesta inmunitaria alterada, la cual juega un rol importante en la carcinogénesis. Así mismo, la inflamación afecta el desarrollo y progresión tumoral, así como la respuesta al tratamiento establecido (9). El crecimiento de una neoplasia maligna requiere de un incremento en el flujo sanguíneo intra tumoral, el cual es desencadenado por la hipoxia tumoral, misma que promueve la angiogénesis e incrementa la probabilidad del desarrollo de metástasis. Agregado a la hipoxia y a la angiogénesis tumoral, se liberan factores proangiogénicos y quimiocinas, los cuales conducen a un crecimiento desenfrenado de células neoplásicas. Existen modelos del desarrollo de cáncer que sugieren que la carcinogénesis mamaria inicia de manera temprana en la vida de cada paciente y se va formando por el número de células en riesgo, su integridad y el ambiente al cual son expuestas (10).

Cuadro clínico

Clínicamente las pacientes pueden debutar con un tumor palpable o zona de sistematización, hasta en un 80% de los casos. A pesar de que el diagnóstico no es clínico, la auto exploración de la mama ayuda a identificar de manera temprana lesiones sospechosas. El CaMa en estadio temprano, que es cuando el tratamiento tiene una mayor tasa de éxito, por lo general es asintomático, sin embargo los signos y síntomas que pueden hacer sospechar que existe una patología mamaria maligna y que obligan a toda mujer a consultar al médico inmediatamente son la presencia del tumor o zona de sistematización que se diferencia del resto del tejido mamario, de consistencia pétreo, con o sin dolor al tacto, y que no desaparece en el transcurso de los días, presencia de piel de la mama rugosa, deformidad de la mama, telorragia y hundimiento del pezón (11).

En la actualidad, se realiza la mastografía, ultrasonido o resonancia magnética como complementos diagnósticos que permiten detectar, caracterizar, evaluar la extensión de la enfermedad y dar seguimiento a las lesiones mamarias, utilizando en conjunto para su

evaluación el sistema BI-RADS (Del inglés *Breast Imaging Reporting And Data System*). La mastografía es el único método de imagen que ha demostrado disminución en la mortalidad por CaMa en un 21%. En países con ingresos altos, se ha observado que el tamizaje organizado, de base poblacional, reduce la mortalidad en cifras superiores al 30% (12).

Diagnóstico

El diagnóstico de CaMa se puede realizar a toda mujer con sospecha de patología mamaria mediante una historia clínica completa enfocada en la búsqueda de factores de riesgo; examen clínico completo con énfasis en las glándulas mamarias y zonas linfoportadoras; y estudios de mastografía y/o ultrasonido. Para establecer el diagnóstico definitivo, es necesaria la correlación entre los hallazgos clínicos, mastográficos e histopatológicos, siendo el estándar para el diagnóstico el estudio histopatológico (12).

En lesiones de sospecha de malignidad que sean palpables o no palpables categorizadas como BI-RADS 4 y 5 está indicado realizar una biopsia. El sistema BI-RADS es una clasificación utilizada para los hallazgos mastográficos, considerada de manera universal ya que permite estandarizar la terminología y la sistemática del informe mamográfico y categorizar las lesiones estableciendo el grado de sospecha y asignar la actitud a tomar en cada caso. Se clasifica desde BIRADS 0 hasta BIRADS 6, siendo BIRADS 0 una clasificación no concluyente hasta BIRADS 6 que corresponde al diagnóstico de CaMa establecido por histología.

Existen diversas herramientas para realizar el diagnóstico histopatológico, siendo la biopsia con aguja de corte el gold standard, siendo el método ideal para el diagnóstico de lesiones no palpables. Se realiza bajo anestesia local y guiado por ultrasonido. Es un procedimiento bien tolerado, ambulatorio y con mínimas complicaciones. En los casos donde las lesiones son visibles únicamente por resonancia magnética o estudios moleculares, la biopsia se efectúa a través de estos métodos (11,12).

La biopsia quirúrgica con fines diagnósticos y terapéuticos está indicada cuando en el resultado histopatológico de la biopsia con aguja de corte y/o sistema de corte/aspiración no exista correlación entre imagen y patología o el estudio histopatológico considere la escisión (11,12).

Etapas clínicas

La etapificación del cáncer de mama de acuerdo a la AJCC (del inglés *American Joint Committee on Cancer Staging System*) se realiza de forma clínica de acuerdo al tamaño tumoral, la palpación de ganglios y las metástasis a distancia. Además, se debe registrar la etapa por el reporte de patología. Es obligatorio registrar por separado la etapa clínica de cada mama. Una vez definida la etapa clínica y/o patológica se establece la línea de tratamiento más adecuada (13).

El sistema anatómico TNM es un método para valorar la extensión de la enfermedad, se realiza asignando una categoría de extensión de tumor (T), nódulos linfáticos regionales (N) y metástasis a distancia (M), estas siglas se asignan de manera clínica y por hallazgos quirúrgicos o información patológica agregada. La etapificación patológica incluye toda la información utilizada para estadificar clínicamente además de los datos de la exploración quirúrgica y resección, así como la examinación patológica micro y macroscópica del carcinoma primario, ganglios axilares y sitios metastásicos, si es que aplica (13).

La categoría T del tumor primario se define por el tamaño del componente invasivo del cáncer, utilizando el mayor tamaño como un estimado del volumen de la enfermedad y se puede medir mediante hallazgos clínicos correlacionando con hallazgos patológicos para una medición más precisa. El tamaño tumoral patológico basado en una medición microscópica es preferible ya que se puede distinguir la fibrosis así como el carcinoma con componente invasivo del carcinoma *in situ* (13).

Cuando se habla de nódulos linfáticos regionales (N), la definición clínica y la definición patológica para categorizarlos es diferente. La categorización clínica incluye nódulos detectados por estudios de imagen o por exploración clínica con características altamente sospechosas para malignidad o sospecha de macro metástasis basado en biopsia. Los estudios de imagen son necesarios para categorizar ganglios linfáticos como negativos ya que el ultrasonido axilar de rutina en pacientes con CaMa es el estándar de oro, y se sugiere por diversos metaanálisis que en pacientes que presenten nódulos palpables positivos se pueden detectar nódulos metastásicos clínicamente ocultos mediante este estudio de imagen (13).

Si nos basamos solo en la biopsia de ganglio centinela con menos de 6 ganglios evaluados sin disección axilar subsecuente se designa como (sn). En los casos en los que no se pueda evaluar ganglios linfáticos se clasificaron como pNX y en los casos en los que no se detecten se reportan como pN0 englobando la región mamaria axilar, infraclavicular, supraclavicular e ipsilateral interna.

Clasificación histológica

El CaMa se origina la mayoría de las veces de células epiteliales presentes en las unidades ducto-lobulillares, presentando distintos patrones de crecimiento y morfología celular, algunos con características invasoras de tipo especial y el resto son considerados de tipo no especial. Se clasifican en subgrupos clínicos y biológicos de acuerdo con su tipo y grado histológico. El grado y la actividad proliferativa de un tumor reflejan su agresividad. El estudio de microarreglos de expresión génica se ha aplicado ampliamente para el estudio del CaMa para determinar las características biológicas, grado histológico, pronóstico y respuesta al tratamiento (2,13).

En cuanto al tipo histológico, el Consenso Mexicano de Cáncer Mamario ha reconocido las siguientes histologías: Canalicular o ductal infiltrante sin patrón específico, tubular, medular, mucinoso, secretor, carcinoma papilar encapsulado, micropapilar, papilar infiltrante, adenoideo quístico, metaplásico, cribiforme infiltrante, apócrino, lobulillar no pleomórfico (clásico y alveolar, sólido, túbulo/lobular) y lobulillar pleomórfico. También se pueden presentar dos o más patrones histológicos, en cuyo caso se deberá especificar el porcentaje de cada uno de ellos (2).

Otra característica biológica importante es la diferenciación tumoral, la cual se refleja y se evalúa de diferentes maneras, incluyendo índice proliferativo, grado, expresión de oncogenes, e invasión linfovascular. Se utilizan diferentes sistemas, pero el más confiable y utilizado es el de *Scarff Bloom and Richardson* estandarizado y actualizado por el grupo Nottingham. Los tumores de alto grado histológico o pobremente diferenciados tienen un peor pronóstico que aquellos de bajo grado o bien diferenciados independientemente del tamaño o número de ganglios positivos (2,13).

Clasificación molecular

Los avances en analítica molecular y secuenciación genética han implementado diversas clasificaciones en tumores mamarios por lo que los métodos actuales de clasificación genética y molecular definen subtipos intrínsecos incluyendo, pero no limitados a: luminal A, luminal B, HER2 sobreexpresado y triple negativo. Cada uno se define por sus características inmunohistoquímicas con el marcaje para receptores de estrógeno, progesterona y HER2. Por otro lado, se consideran marcadores de proliferación tumoral y agresividad el grado histológico y el estado de Ki-67 para diferenciar entre luminal A y luminal B (14).

En el 2014, el “Consenso de *Saint Gallen*”, definió como subtipos moleculares al: Luminal A, Luminal B, HER-2 enriquecido, *basal-like*, bajo en claudina y normal *breast-like*, reconociendo que existe una problemática en el consenso para la determinación de la cifra de Ki-67 por una discrepancia del 30 al 40 por ciento, así como en los receptores de progesterona. Sin embargo, la presencia de niveles elevados de Ki-67 refleja células tumorales de crecimiento rápido (14).

Respecto a los receptores hormonales, se ha reconocido que la manipulación hormonal puede frenar o disminuir la progresión del crecimiento tumoral en pacientes con receptores de estrógeno y progesterona positivos (14).

En la actualidad ya está bien establecido que los subtipos en CaMa tienen un pronóstico y perfil único, por lo que dan lugar a una opción terapéutica precisa, misma que es esencial para el pronóstico del CaMa.

Tratamiento

Una vez que se establece el diagnóstico de CaMa, es importante definir con precisión la extensión inicial de la enfermedad, ya que esta información afectará el pronóstico y el tratamiento inicial.

Existen varias líneas de tratamiento dependiendo de la etapa clínica en la que se encuentra la paciente al momento del diagnóstico. En cuanto a etapas tempranas el tratamiento es quirúrgico. Existen diferentes opciones quirúrgicas en las pacientes con CaMa sin afectación ganglionar clínica, ya sea cuadrantectomía asociada a biopsia de ganglio centinela y mapeo linfático, radioterapia o la disección radical de axila (15).

La cirugía conservadora de mama es la escisión completa del tumor primario con margen patológico negativo la cual en la mayoría de los casos debe completarse con radioterapia adyuvante y es el tratamiento estándar en CaMa temprano. Cuando hablamos de cáncer con componente invasor es fundamental evaluar el estado axilar como parte del protocolo de estudio de la extensión de la enfermedad, tomando como estándar de oro para la estadificación a la biopsia del ganglio centinela (16).

La primera descripción de la técnica de detección del ganglio centinela fue descrita en 1960 en el estudio de la progresión del cáncer de parótida y se basó en la detección del primer ganglio linfático de una neoplasia (17). Se comenzó a utilizar el mismo sistema en pacientes con CaMa entre 1993-1994 por Krag y Giuliano quienes utilizaron cortes congelados. Posteriormente se incrementó su uso, hasta ser aplicado actualmente en diversos tipos de cáncer, siendo en CaMa donde se usa con más frecuencia, particularmente en pacientes con axila clínicamente negativa (N0) (17).

La disección radical de axila se recomienda en pacientes con más de 2 ganglios positivos o que cursen con ruptura capsular del ganglio o en aquellas en las que el reporte histopatológico posterior a quimioterapia neoadyuvante presente persistencia de la enfermedad (18).

Otras opciones quirúrgicas son la mastectomía total (simple), mastectomía preservadora de piel, mastectomía preservadora de pezón, mastectomía reductora de riesgo, mastectomía radical y radical modificada, la cual dependerá de la multicentricidad de la enfermedad, relación mama-tumor, localización de la lesión así como accesibilidad a radioterapia o deseo de la paciente. (19).

En cuanto al tratamiento sistémico, la neoadyuvancia se emplea en pacientes con tumores localmente avanzados o tumores irresecables y en etapas tempranas, en casos seleccionados como TN y HER2 NEU positivo. Se recomienda realizar marcaje con clip radio-opaco del sitio del tumor primario para una adecuada valoración quirúrgica (19).

Después del manejo quirúrgico se administra el tratamiento adyuvante con el objetivo de prolongar el periodo libre de enfermedad, reducir las recurrencias locales y sistémicas, y aumentar la supervivencia global. En pacientes con ganglios positivos, deben recibir alguna modalidad de tratamiento sistémico adyuvante incluyendo radioterapia. (quimioterapia ± hormonoterapia ± trastuzumab).

Pronóstico

Uno de los factores pronósticos más importantes en CaMa primario es el estado de los ganglios linfáticos axilares al momento del diagnóstico. El ganglio centinela se ha convertido en un procedimiento quirúrgico de elección para estadificar particularmente en etapas tempranas, ya que se asocia con disminución de morbilidad y ha demostrado seguridad oncológica; así como un método eficiente de estratificación de enfermedad ganglionar (20).

Los factores que se han asociado a metástasis ganglionar son tamaño tumoral, invasión linfovascular, tipo histológico, subtipo molecular y permeación linfovascular. Sin embargo, existen pocos estudios publicados que relacionan el grado histológico con el número de ganglios afectados en pacientes con etapas tempranas.

El grado de afectación de los ganglios linfáticos axilares, junto con el tamaño tumoral son dos factores pronósticos clásicos para el CaMa, por lo que el ganglio centinela es un reflejo fidedigno del grado de afectación ganglionar, sin embargo, las pruebas moleculares cada vez han ganado más terreno. Varios estudios (21) han reportado que, si los ganglios centinelas son negativos durante el estudio histopatológico, el valor predictivo negativo de los restantes ganglios (no centinelas) será mayor al 95%, por lo que se puede evitar la disección ganglionar más extensa. Asimismo, el hallazgo de metástasis durante el estudio histopatológico en el o los ganglios centinelas correlacionan bien con el estado de afección de los ganglios restantes no centinelas y, al mismo tiempo, con pronóstico de la enfermedad (22).

Un estudio realizado en el año 2000 mostró que solo el 5% de las pacientes en quienes se realizó ganglio centinela, tenían más de 3 ganglios positivos, sin embargo, en ese estudio no se correlacionó con el grado histológico (22).

En cuanto a la metástasis ganglionar axilar, el número de ganglios linfáticos afectados se correlaciona con un peor pronóstico, a más ganglios positivos hay un peor pronóstico. Por ejemplo, en caso de tener más de 10 ganglios positivos a metástasis la supervivencia a 5 años se reduce en un 31%. La invasión linfática es un indicador de la capacidad del tumor para su diseminación. Las pacientes con metástasis ganglionar tienen más riesgo de

recidiva local y metástasis a distancia, que cuando existe afectación ganglionar axilar, ya que la supervivencia a 10 años se reduce del 76 al 48% (22,23).

Los avances en cuanto a histopatología y técnica de análisis molecular se han asociado con un incremento en la detección de micrometástasis. Se considera metástasis a todo foco de células neoplásicas mayor a 2 mm, misma que en conjunto con el incremento del tamaño del tumor y la extensión extracapsular, son factores predictivos significativos de metástasis en ganglios linfáticos no centinelas (23).

La realización de la técnica del ganglio centinela se adoptó como un proceso certero y factible para la predicción de metástasis hacia ganglios axilares y su estado. Se ha demostrado que tiene muchas ventajas, por ejemplo, en caso de ser negativo, se puede evitar la disección radical de axila resultando en menor morbilidad. La evaluación patológica de una pequeña cantidad de ganglios entintados permite una detección más frecuente de micrometástasis y células tumorales aisladas (23), con la posibilidad de determinar si la afectación mínima del ganglio centinela tiene impacto significativo en la supervivencia y si los pacientes con una afectación mínima deben someterse a más disecciones axilares. Sin embargo, algunos autores han observado que la presencia de micrometástasis e incluso de grupos celulares aislados se asocia con una reducción del intervalo libre de enfermedad, de la supervivencia y un aumento de recurrencia (21,24).

Las características histopatológicas de los diferentes tipos de CaMa, incluyendo el grado histológico, tamaño tumoral, subtipo molecular y permeación linfovascular, se han correlacionado con la afectación de los ganglios linfáticos axilares con presencia de micro o macro metástasis. Sin embargo, en un estudio realizado en el año 2003 donde se evaluaron retrospectivamente 67 casos de ganglio centinela de mama, no se encontró relación entre el tamaño del tumor primario y la incidencia o no de metástasis. Además, tampoco encontraron correlación con el tipo histológico y con el grado histológico (25). Por el contrario, en otro estudio retrospectivo realizado en Venezuela con un total de 252 pacientes, se demostró que el tamaño tumoral, el tipo y grado histológico, así como el subtipo molecular se correlacionaron con el estado ganglionar axilar (26).

Por otro lado, en el estudio aleatorizado IBCSG 23-01 (del inglés *International Breast Cancer Study Group*) se demostró que la disección radical de axila se puede evitar para pacientes que tienen ganglio centinela positivo, datos consistentes con los resultados

reportados en el estudio aleatorizado ACOSOG Z0011 Alliance (del inglés *American College of Surgeons Oncology Group*), en donde se demostró que no existe diferencia significativa a 10 años en pacientes tratados con disección radical de axila *versus* disección de ganglio axilar (27,28).

En el estudio aleatorizado EORTC 10981-22023 (del inglés *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) AMAROS (del inglés *After Mapping of the Axilla: Radiotherapy or Surgery?*) (19), la disección radical de axila y la radioterapia axilar después del reporte de un ganglio centinela positivo otorga menor morbilidad que la disección radical de axila. Actualmente las Guías Internacionales como la publicada por la American Society of Clinical Oncology y el National Comprehensive Cancer Network (19,29,30) brindan seguridad oncológica y se ha descrito que en las mujeres que presentan de uno a dos ganglios centinela metastásicos que planean realizarse cirugía conservadora y recibirán radioterapia, no debería realizarse disección radical de axila.

En la siguiente tabla se muestran algunos de los estudios que se han realizado para evaluar la asociación de variables histopatológicas con la afectación metastásica ganglionar y el pronóstico de los pacientes con CaMa.

1. Tabla. Reportes sobre la asociación de variables histopatológicas con la afectación metastásica ganglionar en CaMa.

Año y Referencia	Objetivo del estudio	Resultados
Zhang W, et al. 2020 (6)	Identificar factores de riesgo independientemente asociados con la metástasis en los ganglios linfáticos axilares.	El riesgo de metástasis de ganglios linfáticos axilares en pacientes con CaMa con uno o dos GC positivos puede incrementarse en pacientes con una edad más joven (< 60 años), que realizan trabajos manuales y que tienen una alta proporción de GC positivos con respecto al total. La información obtenida puede ayudar a identificar cuales pacientes con uno o dos GC positivos pueden no requerir DRA.
Samoilova E, et al. 2007 (18)	Identificar un subgrupo de pacientes que pueden beneficiarse de una disección axilar menos agresiva, sin comprometer la estadificación o el control local de la enfermedad al comparar la incidencia de las variables clinicopatológicas asociadas con alto riesgo de metástasis axilar en 467 pacientes con mapeo de GC con enfermedad en estadio N1a versus N2-3.	Aunque la presencia de invasión vascular linfática en el tumor primario y la extensión extracapsular del tumor en el GC fueron estadísticamente significativamente diferentes entre los pacientes N1a y N2-3, la variable que separó de forma más fiable N1a de los pacientes N2-3 fue el tamaño de los depósitos tumorales en el GC. Todos los pacientes con depósitos tumorales en el GC ≤ 5 mm tenían tres o menos ganglios positivos; El 95% eran solo positivos para el GC y el 91% presentaba afectación de un solo ganglio.
Ding J, et al. 2017 (20)	Identificar los predictores de metástasis a GC en pacientes con CaMa temprano y proporcionar evidencia para la toma de decisiones en situaciones clínicas específicas.	Los factores predictivos independientes para la metástasis a GC en pacientes con CaMa temprano fueron la edad, el tamaño del tumor y el grado histológico. Este hallazgo proporciona evidencia para la toma de decisiones en pacientes con CaMa temprano antes de considerar un procedimiento quirúrgico axilar.
Fan YG, et al. 2005 (21)	Determinar la necesidad de la DRA rutinaria explorando la relación entre el estado del GC y el estado del GNC.	Hubo un mayor porcentaje de GNC positivos adicionales en el grupo GC positivo que en el grupo de GC negativo. La macro metástasis a GC fue significativamente mayor en el grupo de GNC positivos en comparación con el grupo de GC negativo. Se reportó recurrencia de la enfermedad durante el seguimiento a 16 pacientes, incluido el 6.1% de los GC positivos y el 3.3% de los GC negativos. La DRA se recomienda para pacientes con macro metástasis del GC debido a una incidencia significativamente mayor de GNC positivos.
Sachdev U, et al. 2003 (22)	Definir un futuro subgrupo de pacientes con CaMa en los que se pueda estadificar enfermedad axilar mediante biopsia de GC sin DRA, por lo que se deben delinear las condiciones bajo las cuales existe metástasis a GNC.	Se correlacionó positivamente con la metástasis a GNC un tumor mayor de 2 cm, la invasión linfática del tumor primario, la macro metástasis a GC y el uso de radioisótopos.

Madekivi V, et al. 2017 (23)	Evaluar los factores pronósticos para identificar metástasis adicionales a ganglios linfáticos axilares en la DRA tardía en pacientes con CaMa. Se evaluó histología, perfil biológico del CaMa, afectación de ganglios linfáticos, recurrencia de CaMa y efectos adversos de la DRA.	En 29 de las 168 biopsias del GC se encontró micro metástasis o ITC por lo que posteriormente se realizó DRA completa. Durante estas DRA, se extirparon de 13 a 31 ganglios linfáticos encontrando metástasis en 3 pacientes. Los factores histopatológicos que se correlacionaron con un mayor número de metástasis a GNC fueron: el subtipo molecular, el tamaño del tumor y el índice de proliferación Ki-67. Se reportaron como efectos adversos de la DRA el dolor, rigidez, o edema del brazo, requiriendo fisioterapia. Dado que la mayoría de los pacientes con micrometástasis encontradas en la operación primaria no mostraron ganglios linfáticos positivos adicionales, es posible que no se requiera completar DRA en pacientes con micrometástasis o ITC en el GC. Es posible que las características del tumor primario puedan servir para identificar a las pacientes en los que se pueda evitar la DRA.
Córdoba A, et al. 2004 (25)	Se realizó un protocolo de cortes seriados de 3 micras con profundidad de 40 micras, alternando cada 5 cortes con inmunotinción, con el fin de incrementar la capacidad de detección de micrometástasis en GC.	Convencionalmente se realiza un único corte en el estudio histopatológico del GC lo cual resulta insuficiente para el diagnóstico de la infiltración tumoral. En esta serie el estudio histológico mediante un protocolo de cortes seriados permitió detectar un 43% de metástasis a GC que no eran evidentes en el corte inicial.
Pesci FA. 2018 (26)	Evaluar la correlación entre las características clínico-patológicas del CaMa y el resultado de la biopsia de GC en pacientes con CaMa tratadas quirúrgicamente.	El resultado de la biopsia de GC se correlacionó con el tamaño tumoral siendo positivo en pacientes T = 1 (1 a ≤ 2 cm) y T = 2 (2 a ≤ 5 cm), la histología con un 76% siendo ductal infiltrante, grado histológico 2 y el subtipo molecular luminal B siendo el más frecuente.
Giuliano AE, et al. 2017 (27)	Determinar si la supervivencia general a 10 años de las pacientes con metástasis de GC tratadas con cirugía conservadora y disección de GC sin DRA no es inferior a la de las mujeres tratadas con DRA.	Entre las mujeres con CaMa primario invasivo T1 o T2, sin adenopatía axilar palpable y 1 o 2 GC con metástasis, la supervivencia general a 10 años para las pacientes tratadas solamente con disección de GC no fue inferior a la supervivencia general para las tratadas con DRA. Estos hallazgos no apoyan el uso rutinario de la DRA según los resultados a 10 años.
Galimberti V, et al. 2013 (28)	Determinar si la DRA no es inferior a la disección axilar en pacientes con uno o más GC con micrometástasis (≤ 2 mm) y un tumor de un máximo de 5 cm.	La DRA podría evitarse en pacientes con CaMa temprano y afectación limitada del GC, eliminando así las complicaciones de la cirugía axilar sin efectos adversos sobre la supervivencia.

Lorusso C, et al. 2010 (31)	Evaluar la relación entre el GC detectado y el estado histológico del resto de la axila en pacientes operadas por CaMa estadio I y II con axila clínicamente negativa en el servicio de Patología Mamaria del Servicio de Ginecología del Hospital Italiano de Buenos Aires.	Se encontraron 623 casos de GC de los cuales 90 fueron positivos con presencia de metástasis en el resto de axila en un 77.7%. El riesgo de presentar metástasis en el resto de la axila aumentó significativamente con el tamaño de la metástasis del GC. (88.1% para macro metástasis y 23.07% para micro metástasis.) De este 23.07% con micrometástasis todas tuvieron compromiso a GNC lo cual sugiere conveniente la realización de DRA en este subgrupo de pacientes.
Rosen PP, et al. 1993 (32)	Definir subgrupos con pronóstico favorable y desfavorable en pacientes con CaMa etapas T1-2 N0 M0.	El tamaño del tumor (≤ 1 cm o ≤ 3 cm en tumores de tipo especial) y el tipo histológico (ductal y lobulillar infiltrante) se asoció con un pronóstico favorable en casi el 30% de los pacientes con ganglios negativos.
Donker M, et al. 2014 (33)	Evaluar si el tratamiento con radioterapia axilar proporciona un control regional comparable a la DRA con menos efectos secundarios.	Aunque la DRA proporciona un excelente control regional, se asocia con una mayor tasa de efectos secundarios dañinos por lo que la radioterapia axilar después de un GC positivo proporcionan un control axilar excelente y comparable para pacientes con CaMa primario T1-2 sin presencia de ganglio axilar palpable. El tratamiento con radioterapia axilar produce una morbilidad significativamente menor.
Kim T, et al. 2006 (34)	Revisión sistemática de la literatura mundial sobre biopsia de GC en pacientes con CaMa en estadio temprano que fueron sometidas a DRA.	El mapeo linfático con biopsia del GC se utiliza ampliamente para reducir las complicaciones asociadas con la DRA en pacientes con CaMa de bajo riesgo. Esta revisión sistemática reveló que la mayoría de las instituciones han abandonado el uso rutinario de la DRA en pacientes con GC negativo y mapeo linfático.
Durak MG, et al. 2011 (35)	Determinar si las características micro morfológicas y la carga tumoral de GC positivos son útiles para predecir el estado de GNC en pacientes con CaMa temprano.	Los factores que se asociaron significativamente con la metástasis del GNC fueron: el porcentaje de área de GC ocupado por el tumor, el número de GC y la ubicación micro anatómica del tumor metastásico. En pacientes con CaMa invasivo y GC positivo, el porcentaje de área del GC ocupado por el tumor y el número de GC extirpados son un factor predictivo independientemente de la afectación del GNC. Por lo que la evaluación de estos factores evitará una DRA innecesaria y disminución de la morbilidad.

Eldweny H, et al. 2012 (36)	Identificar los factores predictivos de afectación metastásica de GNC en CaMa en pacientes con metástasis a GC.	Hubo una tendencia hacia una mayor incidencia de metástasis a GNC asociado con el número de GC positivos y la invasión linfovascular, sin embargo, no alcanzó una significancia estadística (atribuido a poca cantidad de pacientes.) La invasión linfovascular se relaciona con metástasis a GNC y se encontró que la invasión linfovascular en el área del tumor primario estaba significativamente relacionada con la metástasis en los GNC. La validación de estos predictores puede permitir que a las pacientes con CaMa en estadio temprano con GC positivo se clasifiquen solo con biopsia y evitar la morbilidad de una DRA innecesaria.
Boler DE, et al. 2012 (37)	Identificar factores predictivos asociados con un GC positivo y con un GC no positivo en pacientes en las que se realizó DRA.	De 332 pacientes con biopsia de GC, 134 fueron GC positivo y 116 se sometieron a DRA. Pacientes con tumores T2 o tumores con invasión linfovascular o cáncer ductal invasivo tuvieron más probabilidades de tener un GC positivo. En pacientes con DRA, las tasas de afectación sin GC fueron del 10% y 50% en pacientes con presencia de ITC, micrometástasis y micrometástasis. Los factores predictivos que no se asociaron a metástasis sin GC fueron el hallazgo de ITC o micrometástasis en GC o presencia de invasión extracapsular en GC, hallazgos que sugieren que la DRA puede omitirse en pacientes con micrometástasis.
Zeitoun J, et al. 2019 (38)	Revisión de la literatura médica sobre las posibles indicaciones para la detección del GC y la DRA en pacientes con quimioterapia neoadyuvante según el estado del GC.	Se puede recomendar disección de GC antes o después de la quimioterapia neoadyuvante si el paciente es etapa N0 y se recomienda la DRA para pacientes N + inicialmente probado. Se proponen diferentes perspectivas y estudios, siendo la respuesta patológica completa un criterio de selección importante para proponer un GC a estos pacientes y evitar una DRA innecesaria.
Ishizuka Y, et al. 2020 (39)	Se analizaron las características clínico-patológicas, incluidas las células inmunes en la sangre periférica, con el fin de identificar los factores relacionados con la metástasis a GNC.	El tamaño y la presencia de múltiples lesiones para predecir metástasis a GNC no se pudo demostrar en este estudio. (Atribuido a que no se reclutaron suficientes casos de GC negativos). Se observó metástasis a GNC en 64 casos (35%). La PLR y el número de metástasis de GC fueron independientes de la metástasis a los GNC. Los pacientes con metástasis a GNC tenían PLR significativamente más bajo y más metástasis de GC. Un número alto de linfocitos y un número bajo de plaquetas dieron como resultado un PLR bajo.

Lale A, et al. 2020 (40)	Determinar factores de riesgo para desarrollar metástasis de GNC considerando características clínico-patológicas de pacientes que tuvieron 1-2 GC positivos en etapa temprana T1-2 N0.	Los predictores independientes significativos en el desarrollo de metástasis a GNC fueron: HER2 positivo, Ki-67 \geq 20%, el diámetro de metástasis de GC (\geq 10,5 mm) invasión linfovascular, invasión perineural y extensión extranodal.
Prat A, et al. 2020 (41)	Se desarrolló un ensayo de pronóstico integrando datos para predecir el resultado de supervivencia en pacientes con CaMa HER2 positivo recién diagnosticado basado en características clínico-patológicas y genómicas en la etapa temprana del CaMa utilizando muestras tumorales de un ensayo de fase III.	Se evaluaron datos de 435 de 1254 pacientes T1N0 vs el resto, número de linfocitos que infiltran el tumor, subtipo (HER2 positivo y basal-like) y 13 genes integrando el modelo final llamado HER2DX. HER2DX se asoció significativamente con la supervivencia libre de metástasis a largo plazo. El HER2DX identifica pacientes en etapa temprana positivas a HER2 que pueden ser candidatas a tratamiento sistémico neoadyuvante con pronóstico favorable a largo plazo.

CaMa: cáncer de mama, GC: ganglios centinela, DRA: disección radical de axila, GNC: ganglio no centinela, ITC: células tumorales aisladas, PLR: proporción plaquetas a linfocitos.

Planteamiento del problema

El estado patológico del ganglio centinela en la mayoría de los casos representa la situación del resto de los ganglios linfáticos axilares con un alto nivel de sensibilidad por lo que la realización de biopsia de ganglio centinela ha ido incrementando ya que proporciona una evaluación rápida de las condiciones del resto de los ganglios axilares y reduce la morbilidad de las pacientes evitando una disección radical de axila.

Surgiendo la siguiente pregunta de investigación:

En pacientes con CaMa etapa cN0 con ganglio centinela positivo atendidas en la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”, Instituto Mexicano del Seguro Social:

¿Existe asociación del número de ganglios axilares metastásicos con los hallazgos histopatológicos en pacientes con ganglio centinela positivo etapa clínica N0?

Justificación

El cáncer de mama es la principal causa de muerte en mujeres a nivel mundial y se considera un problema de salud pública, por lo que es indispensable la detección oportuna, así como la estadificación óptima de la enfermedad y tratamiento. En la mayoría de las pacientes con cáncer mamario etapa clínica N0 tendrán ganglio centinela negativos, por lo que un porcentaje bajo tendrá ganglios axilares positivos lo cual puede afectar pronóstico y tratamiento. Lo que se hizo en este estudio es identificar cuantos ganglios más pueden ser positivos de acuerdo con las características histopatológicas. El involucro tumoral en los ganglios axilares es uno de los indicadores pronósticos más importantes de la enfermedad y juega un rol importante en la planeación de tratamiento médico y quirúrgico.

En la práctica habitual la disección de los ganglios linfáticos axilares se realiza en pacientes que cuentan con biopsia de ganglio centinela positivo, sin embargo, el ganglio centinela es el único ganglio axilar afectado hasta en 70% de los pacientes por lo que en pacientes con afectación limitada del ganglio centinela la disección axilar puede ser un tratamiento excesivo.

Esta investigación tuvo como finalidad detectar los hallazgos histopatológicos y su asociación con el número de ganglios axilares positivos en cáncer de mama etapa clínica N0 con ganglio centinela positivo y así influir en la seguridad oncológica.

Objetivos

Objetivo general

Evaluar la asociación del número de ganglios axilares metastásicos en pacientes con cáncer de mama etapa cN0 con ganglio centinela positivo.

Objetivos específicos

- Describir las características demográficas (edad) de las pacientes con CaMa etapa cN0 con ganglio centinela positivo.
- Describir las características clínicas (estadio clínico) de las pacientes con CaMa etapa cN0 con ganglio centinela positivo.
- Describir los hallazgos histopatológicas (tamaño tumoral, grado, tipo histológico, subtipo molecular, invasión linfovascular y número de ganglios axilares metastásicos) de las pacientes con CaMa etapa cN0 con ganglio centinela positivo.
- Evaluar la asociación del número de ganglios axilares metastásicos con los hallazgos histopatológicos de las pacientes con CaMa etapa cN0 con ganglio centinela positivo.

Hipótesis

Existe asociación de un mayor número de ganglios axilares metastásicos con los hallazgos histopatológicos de mal pronóstico en pacientes con cáncer de mama etapa clínica N0.

Material y métodos

Diseño del estudio

Estudio observacional, transversal y analítico.

Ubicación

Servicio de Oncología Mamaria y Unidad de Investigación Médica (UIM) en Medicina Reproductiva de la UMAE HGO4, IMSS.

Población de estudio

Pacientes con cáncer de mama que hayan sido atendidas en el servicio de oncología mamaria de la UMAE HGO4, IMSS entre el 1 de enero de 2017 y el 31 de diciembre de 2020 que cumplan los criterios de selección.

Criterios de selección

Inclusión

- Pacientes con cáncer de mama que hayan sido clasificadas previamente con cN0
- Que se les haya realizado mapeo linfático con biopsia de ganglio centinela
- Que el estudio transoperatorio del ganglio centinela haya sido reportado como positivo
- Que se les haya realizado disección radical de axila
- Que cuenten con expediente clínico
- Que cuenten con resultado histopatológico definitivo

Criterios de exclusión

- Presencia de otro tipo de neoplasia diferente a cáncer de mama
- Linfomas y sarcomas
- No contar con reporte histopatológico

Criterios de eliminación

- Que tengan reporte histopatológico incompleto
- Que no se haya realizado disección radical de axila

Muestra

- **Muestreo** de casos consecutivos.
- **Tamaño de la muestra** por período de estudio, entre el 1 de enero de 2017 y el 31 de diciembre de 2020.

Variables de estudio

Identificación de las variables

Variables independientes

Cáncer de mama etapa clínica N0.

Variable dependiente

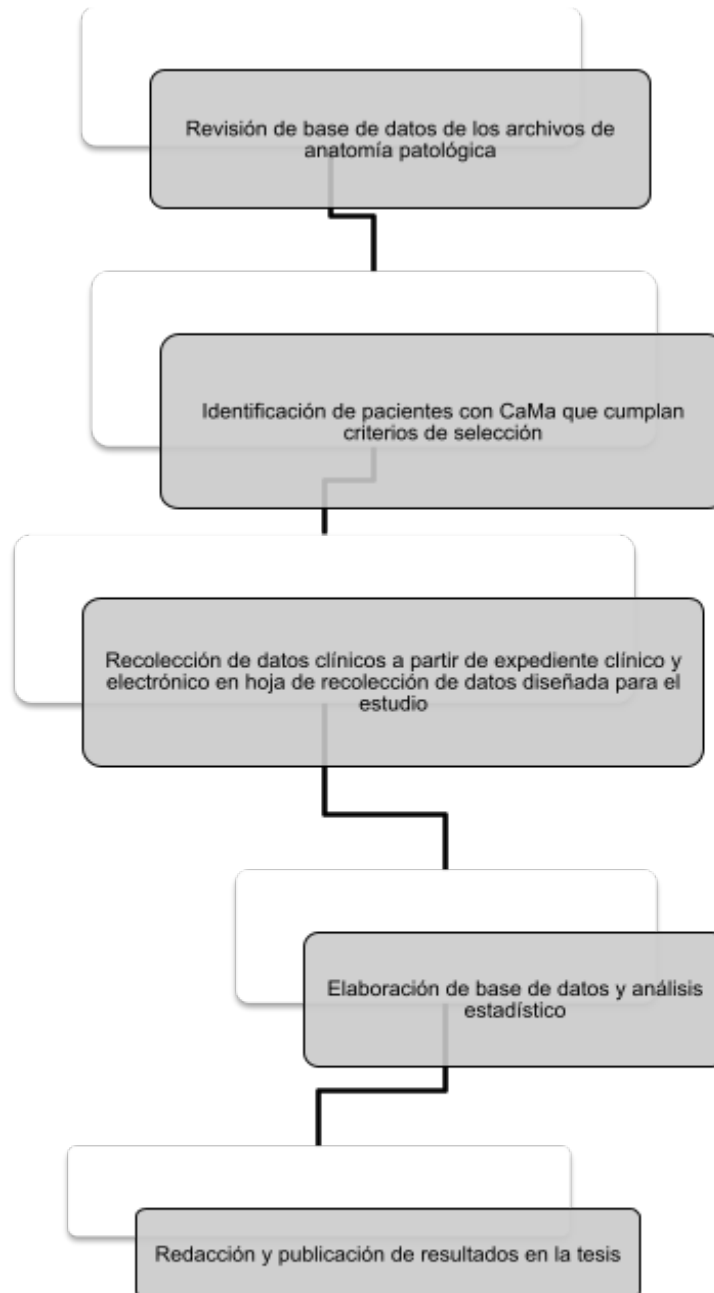
1. Ganglio centinela positivo
2. Número de ganglios linfáticos axilares metastásicos
3. Hallazgos histopatológicos
 - a. Se consideró tamaño tumoral, tipo histológico, grado histológico, subtipo molecular e invasión linfovascular

Tabla. Definición de las variables de estudio.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Unidad de medición
Cáncer de mama etapa clínica N0	Extensión anatómica de un tumor maligno de mama y la extensión de su propagación local, regional o en sitios distantes. Basada en la etapificación clínica y patológica para CaMa de la <i>American Joint Committee on Cancer</i> (TNM).	La etapa N0 es aquella en la cual no se palpan ganglios axilares.	Ordinal	0 (Tis) = 0 I (T1N0M0) = 1 IIA (T2N0M0) = 2 IIB (T3N0M0) = 3 IIIB (T4N0M0) = 4
Hallazgos histo-patológicos	Estudio histológico de los tejidos y células	Se consideró tamaño tumoral, tipo histológico, grado histológico, subtipo molecular e invasión linfovascular	Nominal	Tamaño: milímetros Estirpe histológica Grado: bien diferenciado, poco diferenciado, moderadamente diferenciado Subtipo molecular (Luminal A, luminal B, triple negativo, HER2Neu) Invasión linfovascular presente o ausente
Tamaño tumoral	Medida del tumor en su diámetro mayor.	Reporte en expediente de la medida del tumor en su diámetro mayor, determinado por medición clínica y patológica.	Cuantitativa	Centímetros (cm)
Tipo histológico	Clasificación del CaMa según su lugar de origen, su carácter (<i>in situ</i> o invasivo) y patrón estructural.	Reporte en expediente de la clasificación histológica del CaMa.	Cualitativa	Ductal infiltrante Lobulillar infiltrante Micropapilar Mixto (especificar) Otro (especificar)
Grado histológico	Grado de diferenciación de un tumor de acuerdo con el esquema de Scarff-Blom-Richardson (SBR) modificado. Puntaje dado por formación de túbulos, grado nuclear y número de mitosis.	Reporte en expediente del grado de diferenciación del CaMa.	Cuantitativa discreta, posteriormente se categorizará.	Puntaje Categorización 3 a 5 = bien diferenciados (grado 1) 6 y 7 = moderadamente diferenciados (grado 2)

				8 y 9 = poco diferenciados (grado 3)
Subtipo molecular	Clasificación molecular basada en la expresión de receptores de estrógenos (RE), receptores de progesterona (RP) y HER2/Neu.	Reporte en expediente de la expresión de RE, RP y HER2/Neu en tejido tumoral mamario mediante inmunohistoquímica (reacción antígeno-anticuerpo).	Cualitativa	<p>Luminal A: RE positivo, RP negativo o positivo y HER2/Neu negativo.</p> <p>Luminal B: RE positivo, RP negativo o positivo y HER2/Neu positivo.</p> <p>Triple negativo: RE negativo, RP negativo y HER2/Neu negativo.</p> <p>HER2/Neu enriquecido: RE negativo, RP negativo y HER2/Neu positivo.</p>
Invasión linfovascular	Invasión de células tumorales hacia vasos sanguíneos y/o linfáticos.	Invasión de células tumorales hacia vasos sanguíneos y/o linfáticos.	Cualitativa dicotómica	Ausente = 0 Presente = 1
Número de ganglios axilares metastásicos	Número de ganglios linfáticos axilares células neoplásicas mayor a 2 mm.	Número de ganglios linfáticos axilares obtenidos en la disección radical de axila que presentan células epiteliales neoplásicas malignas mayor a 2 mm.	Cuantitativa discreta	Número de ganglios metastásicos

Algoritmo de procedimientos



Análisis estadístico

Se utilizará estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas y frecuencias para las variables cualitativas. Para evaluar la asociación de las variables cuantitativas histopatológicas con el número de ganglios axilares metastásicos se utilizará prueba de correlación de Pearson o Spearman, según la distribución de los datos. Para evaluar la asociación de las variables cualitativas dicotómicas con el número de ganglios axilares metastásicos se utilizará prueba T de Student o de U de Mann Whitney, para las variables politómicas se utilizará prueba de ANOVA o de Kruskal-Wallis, según la distribución de los datos.

Aspectos éticos

1. El investigador garantiza que este estudio tiene 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 con el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, este proyecto está considerado como investigación sin riesgo, ya que únicamente se revisarán registros del archivo de anatomía patológica y expedientes clínicos sin tener contacto con los pacientes.
3. Los procedimientos de este estudio se apegan 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 será sometido a evaluación y aprobado por el Comité de Ética en Investigación y Comité Local de Investigación en Salud de la UMAE HGO 4 “Luis Castelazo Ayala” del Instituto Mexicano del Seguro Social.
 - c. Este protocolo será realizado por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un equipo de médicos clínicamente competentes y certificados en su especialidad.
 - d. Este protocolo guardará la confidencialidad de las personas.
 - e. Este estudio no requiere carta de consentimiento informado por escrito.
4. Se respetarán cabalmente los principios contenidos en el Código de Nuremberg y el Informe Belmont.
6. El procedimiento para garantizar la confidencialidad de los datos personales y la información obtenida es el siguiente: se asignará un folio a cada paciente, mismo que será vinculado a una base de datos protegida con contraseña que contendrá el número de afiliación de la paciente. La base de datos sólo podrá ser accedida por los investigadores participantes.

7. (En caso de proceder) El procedimiento para el resguardo de las muestras biológicas obtenidas es el siguiente: No aplica.

RESULTADOS

Se efectuó la revisión de la base de datos de los archivos de patología entre el 1 de enero de 2017 y el 31 de diciembre de 2020, identificando 1415 casos con cáncer de mama. De estos casos, 910 fueron clasificados como cáncer de mama cN0 al momento del diagnóstico. En 216 de estas pacientes, se reportó ganglio centinela positivo por lo que fueron incluidas en el análisis estadístico.

La media de edad de las 216 pacientes fue de 58.88 ± 11.45 años (Gráfico 1).

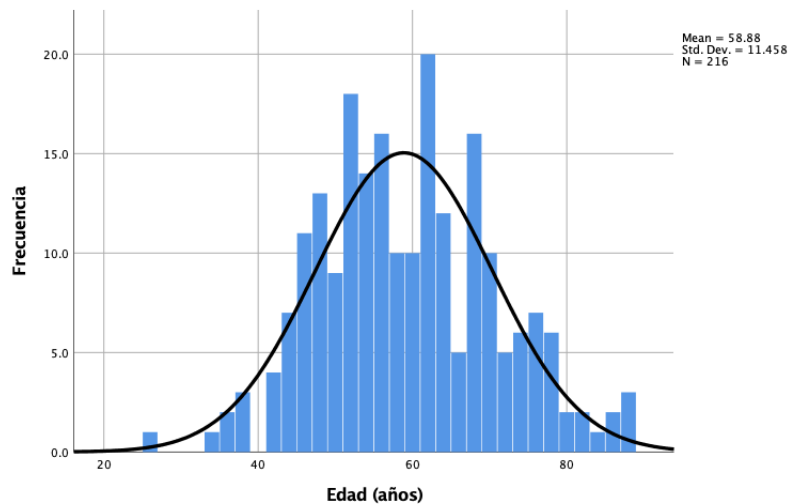


Gráfico 1. Distribución de la variable edad.

La proporción de pacientes por la clasificación T, N y M se muestra en la tabla 1 y por estadio clínico en el gráfico 2.

Tabla 1. Clasificación TNM clínica.

		N	%
T clínico	T1a	45	20.80%
	T1b	10	4.60%
	T1c	76	35.20%
	T2	76	35.20%
	T3	1	0.50%
	T4	3	1.40%
	Tis	4	1.90%
	No especificado	1	0.50%

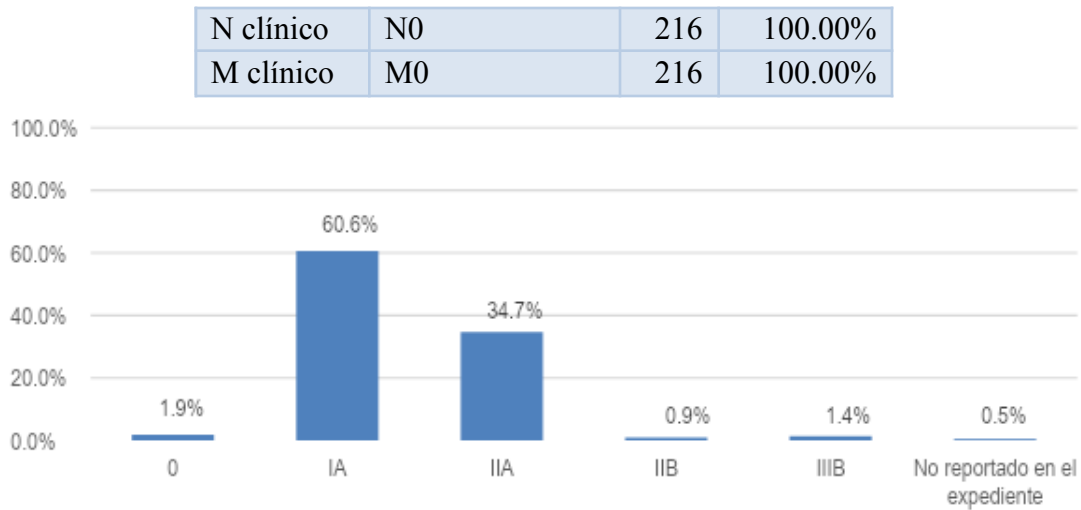


Gráfico 2. Estadio clínico.

La proporción de pacientes por la clasificación T, N y M patológica se muestra en la tabla 2 y por estadio patológico en el gráfico 3.

Tabla 2. Clasificación TNM patológica.

	N	%
T1a	25	11.60%
T1b	17	7.90%
T1c	83	38.40%
T2	85	39.40%
T3	3	1.40%
T4	3	1.40%
N1	101	46.80%
N1 (mi)	41	19.00%
N1a	17	7.90%
N2	34	15.70%
N2a	8	3.70%
N3	12	5.60%
N3a	3	1.40%
M0	216	100.00%

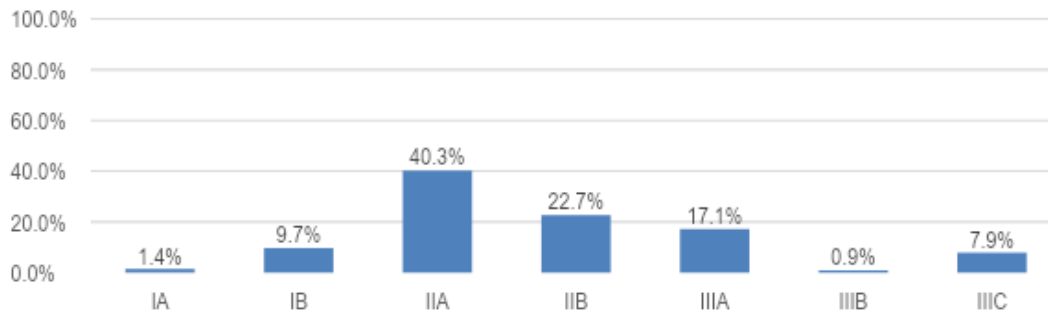


Gráfico 3. Estadio patológico.

La frecuencia del tipo histológico se muestra en el gráfico 4.

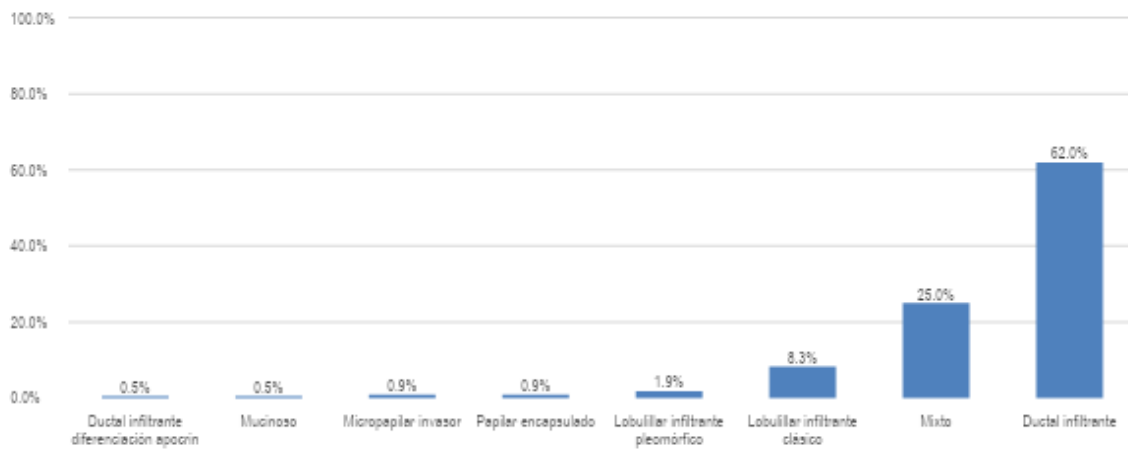


Gráfico 4. Frecuencia del tipo histológico (n = 216).

En 55 (25%) pacientes se observó un patrón histológico mixto. La frecuencia de un tipo histológico primario, una segunda o tercera variante (en caso de presentarlo) se muestran en los gráficos 5 a 7.

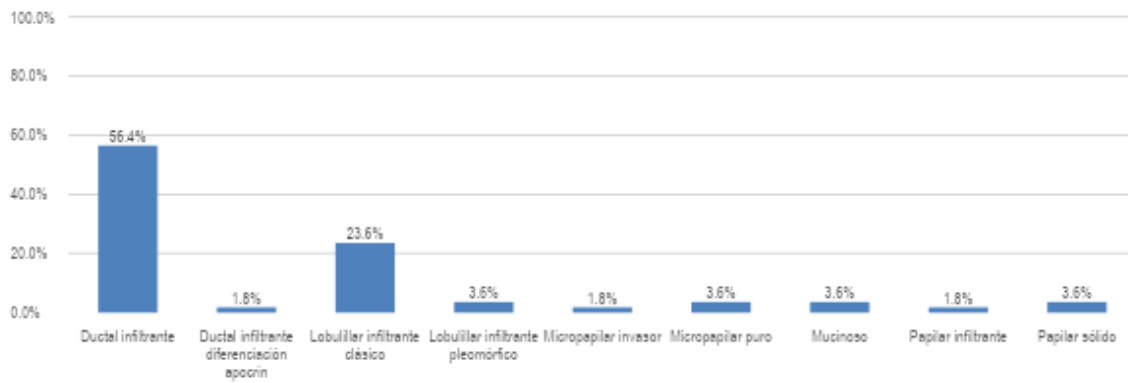


Gráfico 5. Frecuencia de variante histológica primaria en caso de tumor mixto (n = 55).

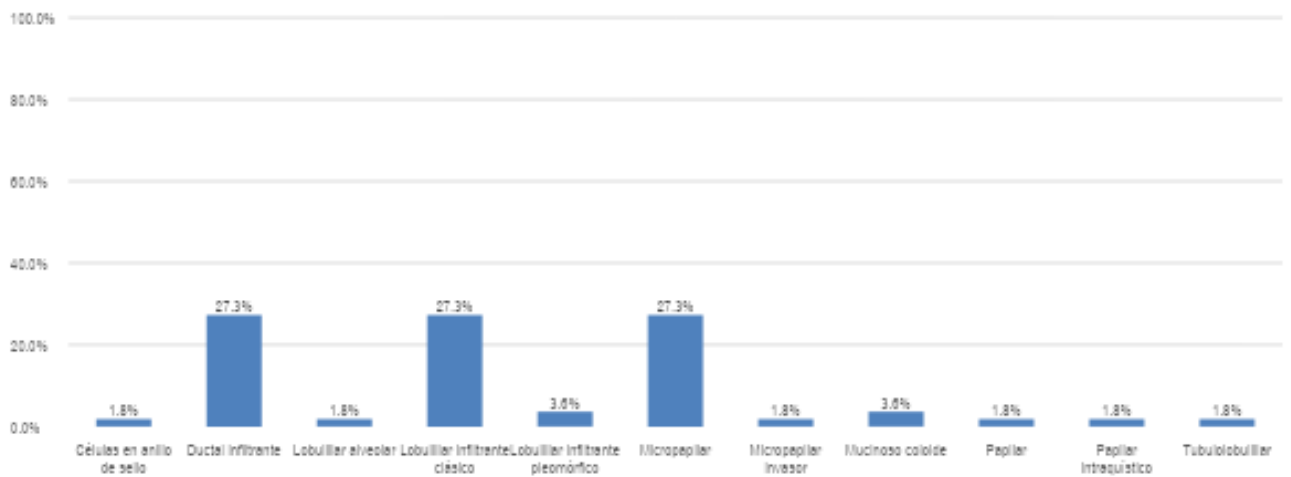


Gráfico 6. Frecuencia de una segunda variante histológica (n = 55).

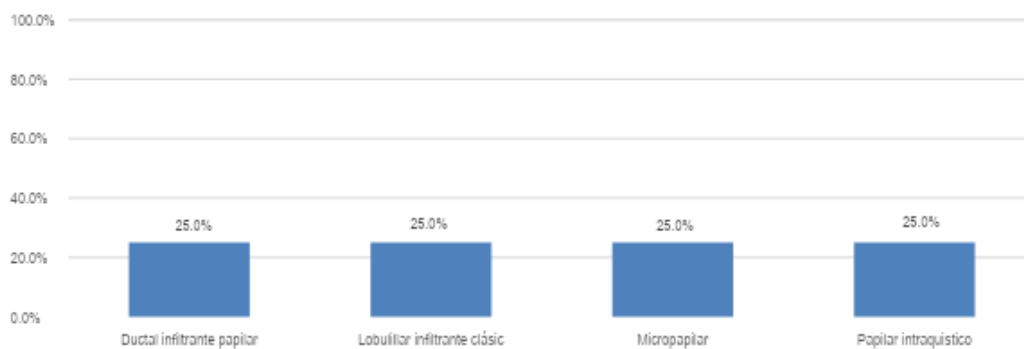


Gráfico 7. Frecuencia de una tercera variante histológica (n = 4).

La frecuencia de casos según la clasificación SBR y grado histológico se muestran en los gráficos 8 y 9.

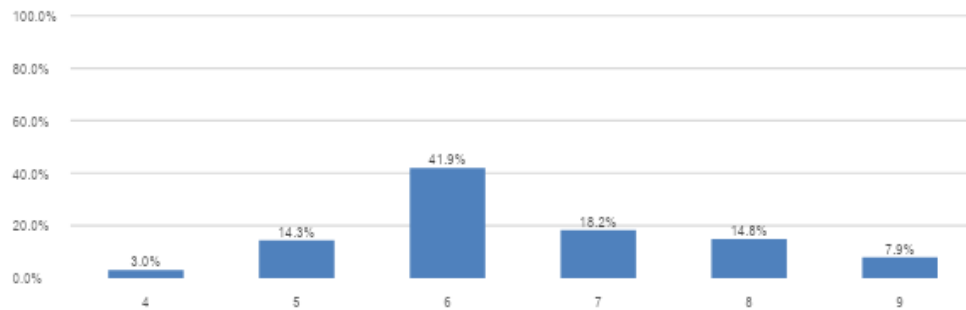


Gráfico 8. Frecuencia de la clasificación SBR.

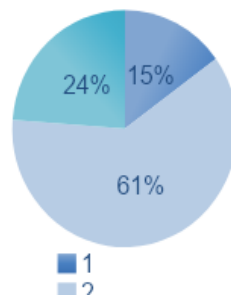


Gráfico 9. Frecuencia del grado histológico.

En la tabla 3 se muestra la mediana, mínima y máxima del porcentaje de receptores de estrógenos (RE) y progesterona (RP) en el número de pacientes que contaron con dicha información en el expediente clínico.

Tabla 3. Porcentaje de receptores hormonales.

	N	Mediana	Min	Max
Receptores de estrógenos (%)	194	100	0	100
Receptores de progesterona (%)	177	80	0	100

Respecto al estado de los receptores hormonales, en la tabla 4 se muestra la frecuencia de cada uno de ellos.

Tabla 4. Frecuencia del estado de receptores hormonales.

		N	%
Estado de los receptores de estrógenos	NE	1	0.5%
	Negativo	23	10.6%
	Positivo	192	88.9%
Estado de los receptores de progesterona	NE	1	0.5%
	Negativo	83	38.4%
	Positivo	132	61.1%
Estado de los receptores HER2/Neu	NE	1	0.5%
	Indeterminado	1	0.5%
	Negativo	181	83.8%
	Positivo	33	15.3%

NE: no especificado.

La frecuencia de la clasificación molecular se muestra en el gráfico 10.

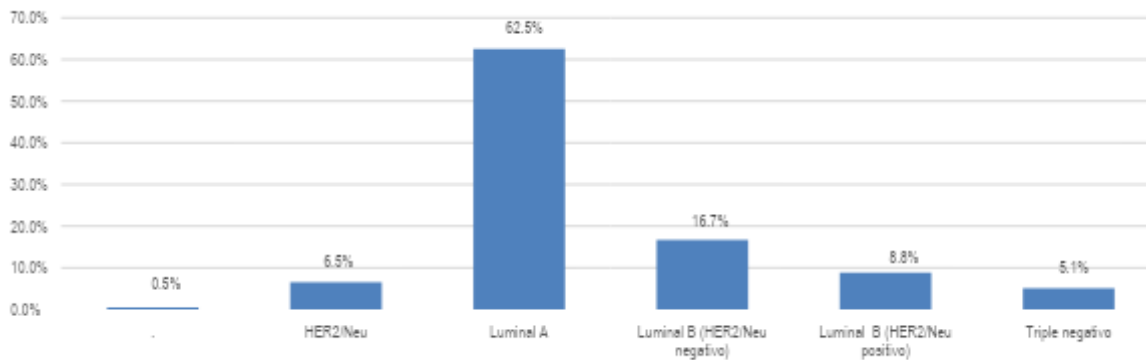


Gráfico 10. Frecuencia de la clasificación molecular.

La mayor proporción correspondieron a tumores unifocales (Gráfico 11). En la tabla 5 se muestra la distribución del tamaño tumoral.

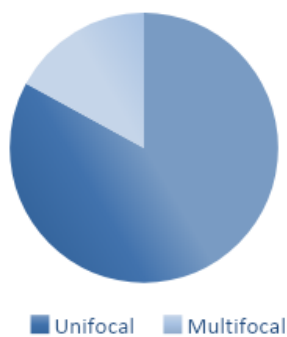


Gráfico 11. Frecuencia de la presentación tumoral por focalidad.

Tabla 5. Número de focos tumorales y diámetros.

	N	Mediana	Min	Max
Diámetro tumoral mayor (mm) 1	214	20	7	66
Diámetro tumoral mayor (mm) 2	39	9	2	30
Diámetro tumoral mayor (mm) 3	9	6	2	20
Diámetro tumoral mayor (mm) 4	2	5	4	5

En cuanto a la invasión linfovascular y necrosis, en el gráfico 12 y 13 se muestra su frecuencia.

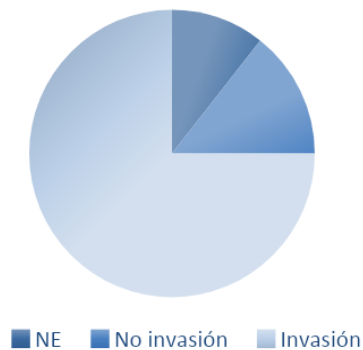


Gráfico 12. Frecuencia de invasión linfovascular.

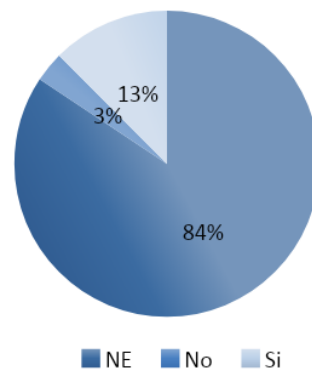


Gráfico 13. Frecuencia de necrosis.

La frecuencia de las características observadas durante la exploración quirúrgica y patológica ganglionar se muestran en la tabla 6 y la distribución del número de ganglios para cada una de las características se muestra en la tabla 7.

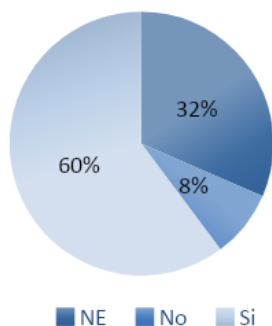
Tabla 6. Frecuencia de las características ganglionares.

		N	%
Ganglio centinela positivo reportado	No	84	38.9%
	Si	132	61.1%
Ganglios axilares metastásicos reportados	No	83	38.4%
	Si	133	61.6%
Invasión capsular reportada	No	3	14.3%
	Si	18	85.7%
Invasión a tejido periganglionar reportada	No	4	11.4%
	Si	31	88.6%
Micrometástasis ganglionar reportada		39	51.3%

Tabla 7. Frecuencia de las características ganglionares en pacientes con GC positivo.

	N	Mediana	Min	Max
Número de ganglios centinelas positivos	216	1	0	8
Número de ganglios axilares metastásicos	216	1	0	23
Número de ganglios totales resecados	216	17	1	42
Número de ganglios totales metastásicos	216	2	1	21
Número de ganglios con reporte de ruptura capsular	73	1	0	9
Número de ganglios con reporte de invasión capsular	14	1	0	4
Número de ganglios con reporte de invasión a tejido periganglionar	15	1	0	7

En el gráfico 14 se muestra la proporción de casos en los que se observó componente *in situ*. En algunos casos, se reportaron dos tipos histológicos del componente *in situ* (Tabla 8).

Gráfico 14. Frecuencia de componente *in situ*.Tabla 8. Frecuencia del tipo histológico del carcinoma *in situ*.

		N	%
Tipo de carcinoma <i>in situ</i> 1	NE	13	10.0%
	Ductal	102	78.5%
	Lobulillar	8	6.2%
	Micropapilar	2	1.5%
	Papilar	4	3.1%
	Papilar sólido	1	0.8%

Tipo de carcinoma <i>in situ</i> patrón mixto	Ductal	3	60.0%
	Micropapilar	1	20.0%
	Papilar	1	20.0%

La frecuencia del grado del carcinoma *in situ* reportado, se muestra en la tabla 9.

Tabla 9. Frecuencia del tipo histológico del carcinoma *in situ*.

		N	%
Grado de carcinoma <i>in situ</i>	NE	24	18.46%
	Alto	52	40.00%
	Bajo	11	8.46%
	Intermedio	43	33.08%

En 37 casos con componente *in situ*, se reportó el porcentaje en el que se encontró. En el gráfico 15 se muestra la distribución del porcentaje de componente *in situ*.

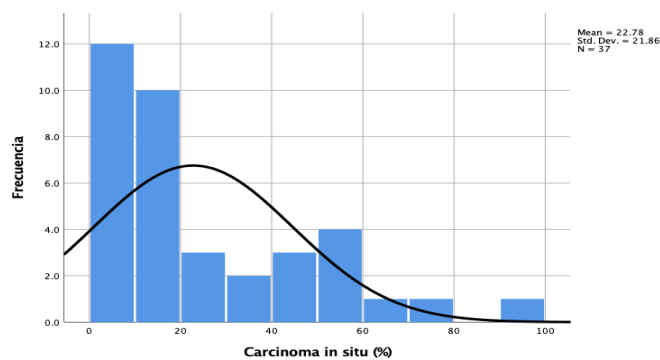


Gráfico 15. Distribución del porcentaje del componente *in situ*.

En algunos casos se reportó un patrón histológico específico (Tabla 10).

Tabla 10. Frecuencia del patrón histológico reportado (in situ).

		N	%
Patrón papilar	No	208	96.30%
	Si	8	3.70%
Patrón micropapilar	No	211	97.70%
	Si	5	2.30%
Patrón comedo	No	182	84.30%

	Si	34	15.70%
Patrón cribiforme	No	154	71.30%
	Si	62	28.70%
Patrón sólido	No	154	71.30%
	Si	62	28.70%
Cancerización lobulillar	No	209	96.80%
	Si	7	3.20%

Previo al análisis inferencial se realizó prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov ($n > 50$) a las variables cuantitativas objeto de estudio (número de ganglios axilares metastásicos y tamaño tumoral primario (Tabla 11).

Tabla 11. Prueba de normalidad de variables cuantitativas objeto de estudio.

	Kolmogorov-Smirnov		
	Estadístico	Grados de libertad	p
Diámetro tumoral mayor (mm) 1	0.187	214	0.0001
Número de ganglios axilares metastásicos	0.28	214	0.0001

Ninguna de las dos variables presentó distribución aproximada a la normal, por lo que se fueron analizadas mediante pruebas no paramétricas. Cuando el análisis involucró dos variables cuantitativas se realizó prueba de correlación de Spearman y cuando involucró una variable cuantitativa y una variable cualitativas/ordinales con dos o más niveles se utilizó prueba U de Mann-Whitney o de Kruskal-Wallis, respectivamente.

Al evaluar la asociación del número de ganglios axilares metastásicos con el tamaño tumoral primario, se observó un coeficiente de correlación de Spearman de 0.318 ($p = 0.0001$) (Gráfico 16).

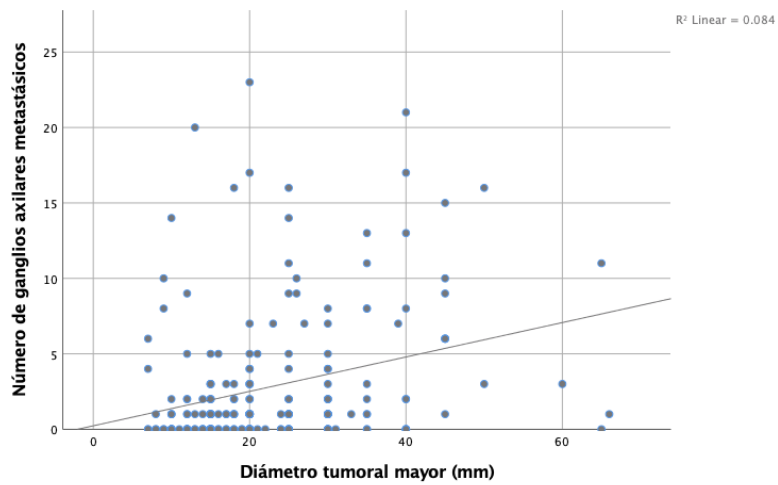


Gráfico 16. Correlación del número de ganglios axilares metastásicos y el tamaño tumoral primario ($\rho = 0.318$, $p = \mathbf{0.0001}$).

No se observaron diferencias en el número de ganglios axilares metastásicos según el grado histológico ($p = 0.557$) (Gráfico 17).

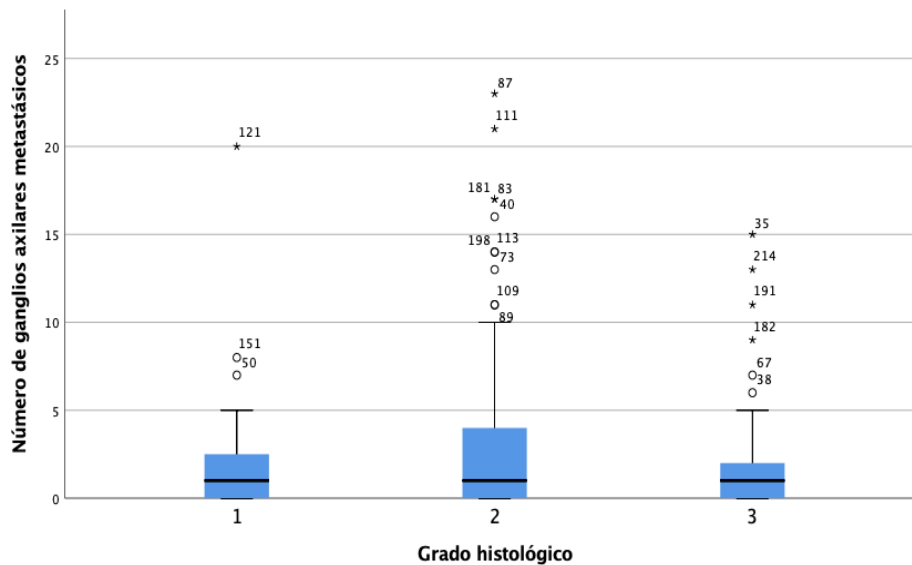


Gráfico 17. Número de ganglios axilares metastásicos por grado histológico ($p = 0.557$).

En la tabla 12 y gráfico 18 se muestra la distribución del número de ganglios axilares en función del tipo histológico.

Tabla 12. Número de ganglios axilares metastásicos según tipo histológico.

Número de ganglios axilares metastásicos						
Tipo histológico		N	Mediana	Min	Max	p
Tipo histológico	Ductal	137	1	0	20	0.042
	Lobulillar	48	2	0	23	
	Micropapilar	22	1	0	16	
	Papilar	7	1	0	2	
	Mucinoso	2	1	0	1	

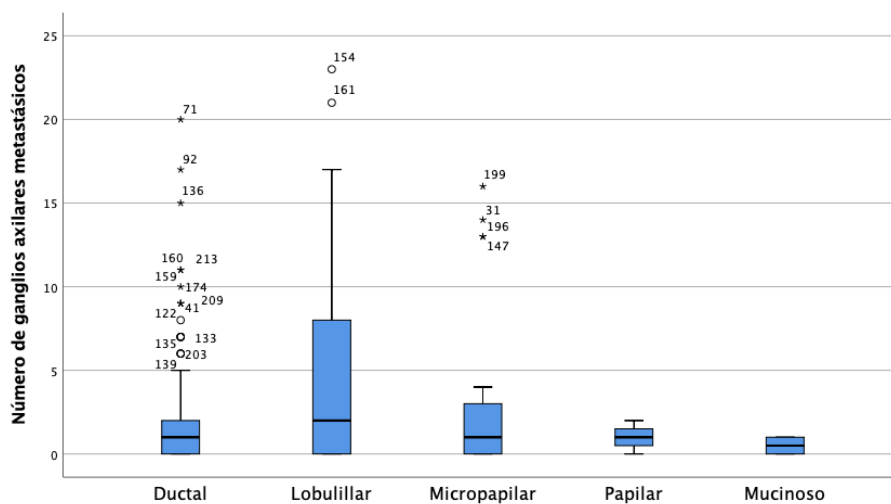


Gráfico 18. Número de ganglios axilares metastásicos por tipo histológico (p = 0.042).

En la tabla 13 y gráfico 19 se muestra la distribución del número de ganglios axilares en función de la clasificación molecular.

Tabla 13. Número de ganglios axilares metastásicos según clasificación molecular.

Número de ganglios axilares metastásicos						
		N	Median a	Min	Max	p
Clasificación molecular	Luminal A	135	1	0	23	0.726
	Luminal B	55	1	0	21	
	HER2/Neu	14	1	0	17	

	Triple negativo	11	1	0	5
--	-----------------	----	---	---	---

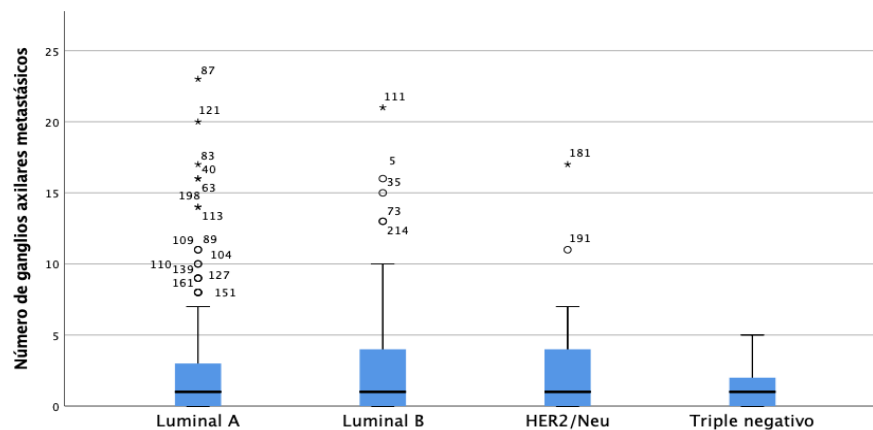


Gráfico 19. Número de ganglios axilares metastásicos por clasificación molecular ($p = 0.726$).

En la tabla 14 y gráfico 20 se muestra la distribución del número de ganglios axilares en función de la invasión linfoscavular.

Tabla 14. Número de ganglios axilares metastásicos según invasión linfoscavular.

		Número de ganglios axilares metastásicos				
		N	Mediana	Min	Max	p
Invasión linfoscavular	Ausente	31	1	0	14	0.249
	Presente	162	1	0	23	

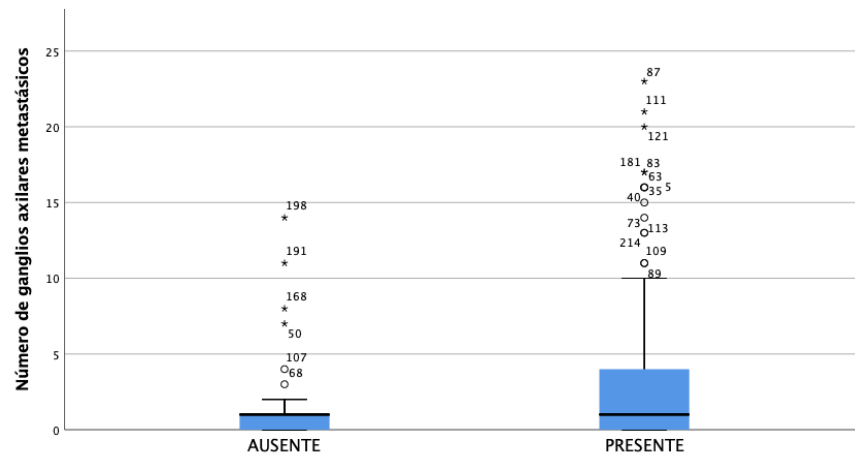


Gráfico 20. Número de ganglios axilares metastásicos por clasificación molecular ($p = 0.249$).

Discusión

En nuestro estudio la edad media de las pacientes con ganglio centinela positivo fue de 58.88 ± 11.45 años, datos compatibles con lo reportado en la literatura mundial en donde se ha reportado que el riesgo de metástasis de ganglios linfáticos axilares en pacientes con cáncer de mama con uno o dos ganglios centinela positivos se encuentra en este grupo de edad.

En cuanto al tamaño tumoral, encontramos que en pacientes con un tamaño tumoral mayor de 20 mm tienen mayor probabilidad de presentar ganglio centinela positivo, lo cual concuerda con el estudio realizado en 2018 por Pesci en población latina en donde reporta factores predictivos de biopsia de ganglio centinela, siendo uno de los estudios más similares al nuestro, manteniéndose predominantemente dentro de un estadio clínico IA. (6) El patrón histológico que se reporta en la literatura internacional como el más frecuente es el ductal infiltrante, siendo positivo en nuestro estudio en un 62%. Sin embargo, al correlacionar el tipo histológico micropapilar observamos que esta estirpe histológica tiene una correlación directa con un mayor número de ganglios axilares metastásicos. Se identificaron 21 pacientes con más de 10 ganglios axilares metastásicos siendo la estirpe histológica micropapilar y lobulillar infiltrante pleomórfica las más asociadas a un mayor número de ganglios axilares metastásicos. En menor frecuencia un patrón histológico mixto del cual solamente 55 pacientes fue positivo y solo en 4 pacientes se identificó un tercer tipo histológico.

Hablando de la asociación del grado histológico en nuestra población y en nuestro estudio según la clasificación de Scarff-Bloom-Richardson el 41.9% se encontró en 6 puntos siendo moderadamente diferenciado, datos compatibles con lo reportado en algunos de otros estudios similares donde el grado histológico predominantes es el moderadamente diferenciado de acuerdo con la escala de Nottingham. (26)

La frecuencia del estado de receptores hormonales fue positiva para receptores de estrógenos en un 88.9% y un 61.1% para receptores de progesterona. Los receptores HER2 Neu fueron positivos en un 15.3% siendo predominante un subtipo molecular Luminal B, compatible con lo reportado por Pesci et al quienes mencionan haber identificado un mayor subtipo molecular Luminal B en pacientes con ganglio centinela positivo en una serie de pacientes similar a la nuestra. En nuestra población, a pesar de que no hubo una diferencia

significativa con el perfil molecular, el subtipo Luminal B con sobreexpresión de Her2 tendió a tener un mayor número de ganglios positivos.

Se encontró una variante histológica mixta en 55 pacientes, siendo el mayor porcentaje el ductal infiltrante en un 56.4% seguido del lobulillar infiltrante clásico en un 23.6%. En menor porcentaje encontramos tumores mixtos asociados a las variantes histológicas ductal infiltrante con diferenciación apocrina, lobulillar infiltrante pleomórfico, micropapilar invasor, mucinoso, papilar infiltrante y papilar sólido.

En cuanto a una segunda variante histológica mixta encontramos en un 27.3% la presencia de ductal infiltrante, lobulillar infiltrante clásico y micropapilar.

Solo en 4 pacientes encontramos una tercera variante histológica siendo estas el ductal infiltrante papilar, lobulillar infiltrante clásico, micropapilar y papilar intraquístico.

La mayoría de las pacientes en nuestro estudio cursaron con tumores unifocales teniendo una mediana de 20 mm, mínima de 7 mm y máxima de 66 mm, concordando con el estudio realizado en 2003 por Sachdev en donde un tumor mayor a 20 mm se correlaciona de forma positiva para tener ganglio centinela positivo. Una mínima proporción de pacientes cursaron con tumores multifocales siendo el diámetro máximo de todos los multifocales 30 mm y mínimo de 2 mm. (22)

En el estudio realizado por Eldweny H, et al. en el 2012 se encontró que la invasión linfovascular en el área del tumor primario estaba significativamente relacionada con la metástasis en ganglio centinela. En el 75% de nuestras pacientes se identificó invasión linfovascular en el reporte de patología de todos los ganglios centinela positivos. (36) La permeación linfovascular junto con el grado histológico está íntimamente relacionado con la agresividad del tumor y está descrito como factor adverso estrechamente relacionado con el tamaño tumoral, afectación ganglionar y grado tumoral, siendo uno de los factores pronósticos más asociados a la mortalidad por cáncer de mama, sin embargo en nuestro estudio no se observó una correlación directa entre la permeación linfovascular y el grado histológico.

De las 216 pacientes con ganglio centinela positivo, 124 pacientes se reclasificaron como etapa patológica N 1 (de 1 a 3 ganglios positivos), 42 pacientes se reclasificaron en N2 y 15 pacientes se reclasificaron como N3, esto concuerda con lo reportado en la literatura.

Un total de 18 pacientes cursaron con invasión capsular ganglionar y 31 pacientes cursaron con invasión a tejidos periganglionares. De la cantidad de pacientes que se identificó metástasis ganglionar se estimó una frecuencia de 48.7% para macrometástasis y 51.3% para micrometástasis, siendo similar al estudio de Lorusso en el 2010 en donde el riesgo de presentar metástasis en el resto de la axila aumentó significativamente con el tamaño de la metástasis del ganglio centinela. (31)

En cuanto a la frecuencia de las características ganglionares se identificaron 54 pacientes que presentaron ruptura capsular con un máximo de 9 ganglios con ruptura y 4 con invasión capsular solamente siendo la estirpe histológica más asociada a ruptura capsular la variante ductal infiltrante seguido del lobulillar infiltrante clásico. Solo una paciente con estirpe histológica micropapilar cursó con ruptura capsular ganglionar y 3 pacientes con lobulillar infiltrante pleomórfico cursaron con ruptura capsular. El diámetro mayor de metástasis de estos ganglios fue de 16 mm y la mediana fue de 2 mm. En el estudio realizado en 2020 por Lale, los predictores independientes significativos en el desarrollo de metástasis a ganglio no centinela fueron la invasión linfovascular, invasión perineural y extensión extranodal. (40)

Se encontró en nuestro estudio con una frecuencia estimada de hasta el 60% que las pacientes con ganglio centinela positivo cursaron con componente in situ siendo predominantemente el tipo histológico ductal in situ en un 78.5% siguiendo en frecuencia en lobulillar in situ, papilar in situ y micropapilar in situ. La frecuencia del grado histológico de pacientes con carcinoma in situ fue del 40% un grado alto. En algunos casos se identificó un patrón histológico específico siendo el predominante el patrón papilar y micropapilar hasta de un 97.7% en pacientes con ganglio centinela positivo. Solo el 3.2% se reportó cancerización lobulillar.

Al evaluar la asociación del número de ganglios axilares metastásicos con el tamaño tumoral primario, se observó un coeficiente de correlación de Spearman próximo a 0 indicando que cuando aumenta el diámetro tumoral aumenta el número de ganglios axilares metastásicos.

En nuestro estudio no se observaron diferencias en el número de ganglios axilares metastásicos de acuerdo con el grado histológico, sin embargo, por tipo histológico se observó que el tipo ductal infiltrante se asoció con un mayor número de ganglios axilares positivos siendo que el ductal infiltrante es el tipo histológico más frecuente. Se encontró diferencia estadística en la mediana de los ganglios axilares con una mediana mayor en el tipo histológico micropapilar y papilar en comparación con los otros tipos histológicos con una p menor a 0.05.

Al analizar el número de ganglios axilares metastásicos según clasificación molecular, así como invasión linfovascular no se encontraron características significativas estadísticamente teniendo una mediana similar para todos los subtipos moleculares y presencia o ausencia de invasión linfovascular.

Conclusiones

En nuestro estudio basado en población mexicana informamos la importancia de una adecuada evaluación clínica y considerar las características del paciente y del tumor que se asocian significativamente con una mayor frecuencia de ganglio centinela positivo, en particular el tamaño tumoral, grado y patrón histológico, subtipo molecular e invasión linfovascular.

Respondiendo a la pregunta de investigación previamente formulada encontramos específicamente que el tamaño tumoral mayor a 20 mm y tipo histológico micropapilar y lobulillar pleomórfico en nuestra población se asoció a un mayor número de ganglios axilares positivos. No se identificó que el grado histológico, el subtipo molecular ni la presencia o ausencia de invasión linfovascular se asociaron con un mayor número de ganglios axilares positivos.

Debido a que estas características se pueden evaluar clínica y preoperatoriamente mediante biopsia con aguja de corte con un protocolo de estudio completo y biopsia de ganglio centinela nos brinda la oportunidad de mejorar el asesoramiento pre y transoperatorio con respecto al tratamiento evitando así una disección radical de axila y disminuyendo morbimortalidad posterior.

La validación de estos predictores puede permitir que a las pacientes con cáncer de mama en estadio temprano con ganglio centinela positivo se clasifiquen solo con biopsia y evitar la morbilidad de una disección radical de axila innecesaria.

Los hallazgos reportados en nuestro estudio proporcionan evidencia para la toma de decisiones en pacientes con cáncer de mama temprano antes de considerar un procedimiento quirúrgico axilar y las características histopatológicas que se deben de considerar tanto en los estudios histológicos preoperatorios como transoperatorios.

Bibliografía

1. Norma Oficial Mexicana NOM-041-SSA2-2011, Para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama.
2. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario Novena revisión, Colima 2021
3. Globocan 2018. International Agency for Research on Cancer. [Internet]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/>
4. Aguilar-Cordero MJ, González-Jiménez E, García-López AP. Obesidad y su implicación en el cáncer de mama. *Nutr Hosp* 2011;26(4):899-903.
5. NCBI. StatPearls [Internet]. Consultado el 11 de enero de 2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482286/>
6. Zhang W, Xu J, Wang K, et al. Independent risk factors for axillary lymph node metastasis in breast cancer patients with one or two positive sentinel lymph nodes. *BMC Womens Health* 2020;Jul 9;20(1):143.
7. 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* 31(4):666-672.
8. Hubbard T, Ives C. Significance of a positive sentinel lymph node biopsy in staging for distant metastasis in breast cancer: are current guidelines relevant? *Ann R Coll Surg Engl* 2020 Jul;102(6):429-436.
9. X. Jiang, D.J. Shapiro. The immune system and inflammation in breast cancer *Mol. Cell. Endocrinol.*,382 (1) (2014), pp. 673-682
10. Kohrt HE, Nouri N, Nowels K, Johnson D, Holmes S, Lee PP. Profile of immune cells in axillary lymph nodes predicts disease-free survival in breast cancer. *PLoS Medicine*. 2005;2(9).
11. Oeffinger KC, Fontham ET, Etzioni R, Herzig A, Michaelson JS, Shih Y-CT, et al. Breast cancer screening for women at average risk. *JAMA*. 2015;314(15):1599.
12. Sickles EA, D'Orsi CJ, Bassett LW, et al. ACR BI-RADS[®] Mammography. In: ACR BI-RADS[®] Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. Reston, VA: American College of Radiology; 2013.
13. Giuliano AE, Edge SB, Hortobagyi GN. Eighth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2018 Jul;25(7):1783-1785.
14. Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, Weber WP et al. Panelists of the St Gallen Consensus Conference. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol*. 2021 Oct;32(10):1216-1235
15. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;200:391-401.
16. Gould Ea, Winship T, Philbin Ph, Kerr Hh. Observations on a "sentinel node" in cancer of the parotid. *Cancer* 1960 Jan-Feb;13:77-8.
17. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, et al. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma-probe. *Surg Oncol* 1993;2:335-340.
18. Samoilova, E., Davis, J.T., Hinson, J. et al. Size of Sentinel Node Tumor Deposits and Extent of Axillary Lymph Node Involvement: Which Breast Cancer Patients

- May Benefit From Less Aggressive Axillary Dissections?. *Ann Surg Oncol* 2007;2221–2227.
19. National Comprehensive Cancer Network. (2021). *Breast cancer (version 2.2022)*. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
 20. Ding J, Jiang L, Wu W. Predictive Value of Clinicopathological Characteristics for Sentinel Lymph Node Metastasis in Early Breast Cancer. *Med Sci Monit*. 2017 Aug 25;23:4102-4108.
 21. Fan YG, Tan YY, Wu CT, et al. The effect of sentinel. Node tumor burden on non-sentinel node status and recurrence rates in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2005;12:705-711.
 22. Sachdev U, Murphy K, Derzie A, et al. Predictor of non-sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients. *Am J Surg* 2003;183:213-7.
 23. Madekivi V, Bsotrom P, Aaltonen R. The sentinel node with isolated breast tumor cells or micrometastases. benefits and risks of axillary dissection. *Anticancer Research*. 2017;37(7).
 24. Lecuru FR, McCormack M, Hillemanns P, Anota A, Leitao M, Mathevet P, Zweemer R, Fujiwara K, Zanagnolo V, Zahl Eriksson AG, Hudson E, Ferron G, Plante M. SENTICOL III: an international validation study of sentinel node biopsy in early cervical cancer. A GINECO, ENGOT, GCIG and multicenter study. *Int J Gynecol Cancer* 2019 May;29(4):829-834.
 25. Córdoba A., Ederra M., Amat I., Beloqui R., Miranda C., Zozaya E. Ganglio centinela en cáncer de mama: Estudio histológico de 67 casos. *Anales Sis San Navarra* 2004;191-200.
 26. Pesci Feltri A. Factores Predictivos de la biopsia de ganglio centinela en cáncer de mama. Experiencia Venezonala. *Rev Venez Oncol*. 2018 Mar;30(1).
 27. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, Ollila DW, Hansen NM, Whitworth PW, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, Hunt KK, Morrow M. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Sep 12;318(10):918-926.
 28. Galimberti, V., Cole, B. F., Zurrada, S. et al. International Breast Cancer Study Group Trial 23-01 investigators (2013). Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*, 14(4), 297-305.
 29. Lyman GH, Temin S, Edge SB, et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1365–83.
 30. Cserni G, Amendoeira I, Apostolikas N, Bellocq JP, Bianchi S, Bussolati G et al. Pathological work-up of sentinel lymph nodes in breast cancer. Review of current data to be considered for the formulation of guidelines. *Eur J Cancer* 2003;39: 1654-1667.
 31. Corrao F, Lorusso C. Ganglio centinela en cáncer de mama. Experiencia de 11 años del Servicio de Ginecología del HIBA. *Revista Argentina de Mastología*. 2010;29(102).

32. Rosen PP, Groshen S, Kinne DW, Norton L. Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol.* 1993 Nov;11(11):2090-100.
33. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJ, 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 Nov;15(12):1303-10.
34. Kim T, Giuliano A et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node sampling in early stage breast cancer: a meta-analysis. *Cancer* Jan 1;106(1).
35. Durak MG, Akansu B, Akin MM, Sevinç AI, Koçdor MA, Saydam S, et al. Factors predicting non-sentinel lymph node involvement in sentinel node positive breast carcinoma. *Turk Patoloji Derg.* 2011;27(3):189-95.
36. Eldweny H, Alkhalidy K, Alsaleh N. Predictors of non-sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients with positive sentinel lymph node (Pilot study). *J Egypt Natl Cancer Inst.* 2012;24(1):23–30.
37. Boler DE, Uras C, Ince U, Cabioglu N. Factors predicting the non-sentinel lymph node involvement in breast cancer patients with sentinel lymph node metastases. *Breast.* 2012 Aug;21(4):518-23.
38. Zeitoun J, Babin G, Lebrun JF. Ganglion sentinelle et cancer du sein: où en est-on en 2019 ? [Sentinel node and breast cancer: A state-of-the-art in 2019]. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2019 Jun;47(6):522-526.
39. Ishizuka Y, Horimoto Y, Nakamura M, Arakawa A, Fujita T, Iijima K, Saito M. Predictive Factors for Non-sentinel Nodal Metastasis in Patients with Sentinel Lymph Node-positive Breast Cancer. *Anticancer Res* 2020 Aug;40(8):4405-4412.
40. Lale A, Yur M, Özgül H, Alkurt EG, Yıldırım N, Aygen E, Bahadır Öz A, Arıkan TB. Predictors of non-sentinel lymph node metastasis in clinical early stage (cT1-2N0) breast cancer patients with 1-2 metastatic sentinel lymph nodes. *Asian J Surg.* 2020 Apr;43(4):538-549.
41. Prat A, Guarneri V, Paré L, Griguolo G, Pascual T, Dieci MV, et al. A multivariable prognostic score to guide systemic therapy in early-stage HER2-positive breast cancer: a retrospective study with an external evaluation. *Lancet Oncol.* 2020 Nov;21(11):1455-1464.
- 42.

Tablas y anexos

Hoja de recolección de datos



Hallazgos histopatológicos y su asociación con el número de ganglios axilares metastásicos en pacientes con cáncer de mama etapa cN0 con ganglio centinela positivo.



Folio: _____

Afiliación: _____

Edad de la paciente: _____

Estado clínico y patológico del cáncer: _____

Tamaño tumoral: _____

Tipo histológico: _____

Grado histológico: _____

Subtipo molecular: _____

Invasión linfovascular: _____

Cantidad de ganglios linfáticos axilares metastásicos: _____

Nombre de quien elaboró la hoja de recolección: _____

Fecha: _____



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



Declaración de Autenticidad y No Plagio

Por el presente documento, yo Giulia Sánchez Turrubiates 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 “Hallazgos histopatológicos y su asociación con el número de ganglios axilares metastásicos en pacientes con cáncer de mama etapa cN0 con ganglio centinela positivo” 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 he 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.

Giulia Sánchez Turrubiates

NOMBRE COMPLETO DEL RESIDENTE

Ciudad de México, a marzo de 2023