



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

**TESIS**

**“FACTORES PREDICTORES DE POSITIVIDAD DE GANGLIO CENTINELA EN  
RELACIÓN A LA INMUNOHISTOQUÍMICA DEL TUMOR MAMARIO”**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA  
EN:  
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**PRESENTA:**

**DRA. MARIANA TORRE INCLÁN**

**TUTOR-DIRECTOR DE TESIS  
DR. JORGE GÁLVEZ MUÑOZ**



**HOSPITAL ESPAÑOL**

**CD. MX. 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

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| <b>1</b> | <b>MARCO TEÓRICO</b> .....  | <b>4</b>  |
| 1.1      | Introducción .....  | 4         |
| 1.2      | Epidemiología del cáncer de mama .....  | 5         |
| 1.3      | Cáncer de mama en México .....  | 6         |
| 1.4      | Factores sociodemográficos asociados con el cáncer de mama .....                  | 6         |
| 1.5      | Inmunohistoquímica y cáncer de mama .....   | 7         |
| 1.6      | Ganglio centinela y relación con la inmunohistoquímica del tumor<br>mamario ..... | 11        |
| <b>2</b> | <b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....   | <b>14</b> |
| <b>3</b> | <b>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b> .....  | <b>14</b> |
| <b>4</b> | <b>JUSTIFICACIÓN</b> .....  | <b>15</b> |
| <b>5</b> | <b>OBJETIVOS E HIPÓTESIS</b> .....  | <b>16</b> |
| 5.1      | Primario .....  | 16        |
| 5.2      | Secundarios .....   | 16        |
| 5.3      | Hipótesis nula .....  | 16        |
| 5.4      | Hipótesis alterna .....   | 17        |
| <b>6</b> | <b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....   | <b>18</b> |
| 6.1      | Características del estudio .....   | 18        |
| 6.2      | Métodos de recolección de datos .....   | 19        |
| 6.3      | Consideraciones éticas .....  | 22        |
| <b>7</b> | <b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b> .....   | <b>24</b> |

|           |   |           |
|-----------|---|-----------|
| <b>8</b>  | <b>RESULTADOS .....</b>                 | <b>25</b> |
| <b>9</b>  | <b>DISCUSIÓN .....</b>                  | <b>37</b> |
| <b>10</b> | <b>CONCLUSIÓN .....</b>                 | <b>37</b> |
| <b>11</b> | <b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b> | <b>38</b> |

# 1 MARCO TEÓRICO

## 1.1. Introducción

El estudio del cáncer de mama ha ido desde su análisis histopatológico hasta el perfilamiento del tumor según la expresión de genes. Esto nos ha llevado a un mejor entendimiento del tumor mamario, así como poderlo subclasificar en tipos moleculares los cuales ahora sabemos que difieren en la respuesta a tratamiento sistémico, en la recurrencia local, en el patrón de metástasis, así como el tiempo de supervivencia.

La determinación de 4 marcadores biológicos por técnicas de inmunohistoquímica; que son los receptores de estrógenos (RE), los receptores de progesterona (RP), el proto-oncogén Her 2-neu y el índice de proliferación celular Ki67, han llevado a la clasificación molecular del tumor mamario. Los fenotipos luminales son aquellos que expresan mediante la determinación de inmunohistoquímica algún porcentaje de RE o RP, luminal A (ER+ y/o PR+ y HER2 -), luminal B (ER+ y/o PR+ y HER2+); el fenotipo Her2 puro es aquel que no expresa RE ni RP, pero que tiene sobreexpresión de Her 2 neu, y el fenotipo triple negativo corresponde a aquellos tumores que no expresan receptores hormonales ni Her 2-neu.

Algunos autores han demostrado que existe una fuerte correlación del estatus de los ganglios linfáticos con el fenotipo inmunohistoquímico del tumor. Dado a que el estado de los ganglios linfáticos al momento del diagnóstico es uno de los factores predictores más importantes y el que más correlación tiene con la supervivencia en pacientes con cáncer de mama, así como el determinante de las decisiones terapéuticas, es imperativo el estadiaje axilar. El estudio de ganglio centinela se ha convertido en el método aceptado para la estadificación ganglionar para pacientes con cáncer de mama y axila clínicamente negativa, ya que en más del 95% de los casos, una biopsia de ganglio centinela negativa es concluyente para predecir la negatividad del resto de la axila. Esto reduce a un número cada vez menor, la

necesidad de linfadenectomía axilar completa con su subsecuente morbilidad asociada.

Se han descrito muchos predictores relacionados a la positividad de metástasis en ganglios axilares, entre ellos, el tamaño del tumor, el grado de y la localización del tumor, la presencia de invasión linfo-vascular, la edad al momento del diagnóstico, entre otras. Se han identificado como variables independientes al estatus de los receptores de estrógeno y progesterona en el tumor mamario, así como el estatus del proto-oncogén Her 2-neu.

En este estudio se buscó la relación entre el subtipo molecular del tumor mamario evaluado por inmunohistoquímica y la probabilidad de una biopsia de ganglio centinela positiva. De manera que se pueda identificar previo a la cirugía a aquellas pacientes que por las características tanto histológicas como moleculares del tumor mamario tengan un mayor riesgo de metástasis axilares.

## **1.2. Epidemiología del cáncer de mama**

El cáncer es una de las principales causas de muerte a nivel mundial en la actualidad, siendo el cáncer de mama la principal causa de muerte entre las mujeres. En el 2012 se detectaron 1.67 millones de nuevos casos a nivel mundial, que representan el 25% de todos los cánceres. Se estima que la incidencia de cáncer de mama para el 2050 llegue a ser de 3.2 millones en la población mundial de mujeres. (1)

Aunque este padecimiento está considerado como una enfermedad de países desarrollados, la mayoría de las defunciones se registran en los países en desarrollo. Las bajas tasas de sobrevivencia en estos países se explican principalmente por la falta de programas eficientes para la detección, diagnóstico y tratamiento. (2, 3)

### **1.3. Cáncer de mama en México**

En México, históricamente, el cáncer de mama fue el más frecuente en la población femenina desde el año 2006, cuando superó la incidencia del cáncer cervicouterino. Según cifras del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), para el año 2012, se reportó una incidencia de 26.64 casos por cada 100,000 mujeres mayores de 20 años, y corresponde a la segunda causa de muerte por cáncer en ese mismo grupo de edad, correspondiente al 15.4% (4)

En México, la mayoría de las mujeres que se diagnostican con cáncer de mama se encuentran en estadios avanzados, y esto es debido tanto a la falta de educación y concientización acerca de la enfermedad, como a la carencia de acceso a instituciones de salud para su atención. Existe una estimación del 80% de casos en estadios localmente avanzados o metastásicos al momento del diagnóstico. (5)

### **1.4. Factores sociodemográficos asociados con el cáncer de mama**

El cáncer de mama es una enfermedad multifactorial, en el cual contribuye un entorno sociodemográfico como antecedentes familiares, por nombrar algunos. Entre los factores de riesgo demográficos se encuentran el género, solo el 1% del cáncer de mama se da en hombres y normalmente está asociado a mutaciones en el gen BRCA2; la edad, este riesgo incrementa proporcionalmente con la edad, llegando a su pico máximo con la menopausia (en las mujeres) para después disminuir, sin embargo, los tumores en pacientes jóvenes suelen ser mayores en cuanto a tamaño, etapas avanzadas, con ganglios positivos y con una pobre supervivencia.

En cuanto a los factores reproductivos también presentan influencia en la presencia del cáncer de mama, entre ellos se encuentra la menarca temprana,

menopausia después de los 50 años, el uso de anticonceptivos orales; aunque se ha visto en estudios que este riesgo disminuye de 5-10 años después de suspenderlos. (2) El uso de medicamentos para la estimulación de la ovulación por más de 6 meses también aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de mama.

Los factores hereditarios como los factores genéticos relacionados al gen BRCA1 y BRCA2, resultado de su herencia autosómica dominante. (6) El resultado de un estudio muestra que del 55-65% de las pacientes con mutaciones de BRCA1 y el 45% de las pacientes con mutaciones en BRCA2 desarrollarán cáncer de mama a la edad de 70 años. El antecedente familiar de cáncer de mama es uno de los mayores factores de riesgo. Otros factores asociados son la obesidad por la mayor aromatización periférica de andrógenos en estrógenos, el tabaquismo, el sedentarismo, entre otras.

### **1.5. Inmunohistoquímica y cáncer de mama**

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea, que se presenta con diferentes características clínicas e histopatológicas en el momento del diagnóstico. Los factores pronósticos son características individuales del tumor y del paciente, y su análisis y evaluación actualmente son fundamentales para seleccionar el tratamiento más específico y eficaz para incrementar la sobrevida y disminuir la mortalidad (7), con los que es factible establecer grupos de riesgo y tomar decisiones terapéuticas individualizadas. La etapa al momento del diagnóstico, las características histopatológicas y la expresión de receptores hormonales y oncoproteínas son otros factores pronósticos en el cáncer de mama. (4)

El grado histológico es uno de los factores pronóstico más importantes para determinar el comportamiento biológico y una herramienta de utilidad para determinar la necesidad de tratamientos adyuvantes. Los subtipos histológicos coinciden con lo reportado en otras series en las que el carcinoma ductal infiltrante



sin patrón específico ocupa la mayoría de los casos. La información reportada por la base de datos del Instituto Nacional del Cáncer en Estados Unidos de América indica que, de 135,157 casos, el carcinoma ductal infiltrante correspondió al 76%, el carcinoma lobulillar al 8%, el carcinoma mixto (ductal/lobulillar) al 7%, el mucinoso al 2.4%, el tubular al 1.5%, el medular al 1.2%, el papilar al 1% y otras histologías que en total suman el 5% de los casos.

La variedad histopatológica es un factor pronóstico que hay que tomar en cuenta también para determinar el manejo en esta patología. Los tumores de tipos especiales que han mostrado tener un pronóstico excelente incluyen los carcinomas tubulares, los cribiformes, los mucinosos, los adenoideo-quísticos, los tubulolobulillares y los carcinomas papilares; en ellos, el uso de manejo sistémico con quimioterapia se limita para estadios mayores de la enfermedad. (8)

La permeación linfovascular corresponde también a un factor biológico, que junto con el grado histológico está estrechamente relacionado con la agresividad del tumor, y está principalmente implicada en la decisión de un tratamiento adyuvante (quimioterapia o radioterapia) postmastectomía. (9)

En un metaanálisis publicado por San-Di et al. se demostró una clara asociación de la presencia de permeación linfovascular como un factor adverso íntimamente relacionado con el tamaño tumoral, afectación ganglionar y grado tumoral. (10)

La fenotipificación del cáncer de mama tiene un impacto pronóstico muy relevante y juega un papel crucial en la decisión terapéutica. Derivado de los trabajos de Perou et al. se identificaron diferentes subtipos de cáncer de mama determinados por la variación en la expresión genética, lográndose así la identificación de al menos 4 subtipos biológicos, con lo que podemos derivar la información genética a los resultados del análisis histopatológico de los tumores y con la determinación de 4 marcadores biológicos por técnicas de inmunohistoquímica, que son los

receptores de estrógenos (RE), los receptores de progesterona (RP), el proto-oncogén Her 2-neu y el índice de proliferación celular Ki67. (6)

Los RE pertenecen a una familia de receptores hormonales nucleares que actúan como factores de transcripción cuando se unen a sus ligandos respectivos. La expresión de RE es un factor determinante de la respuesta al tratamiento endocrino, y a mayor expresión de estos, habrá una mejor respuesta a dicho manejo. La amplificación génica o la sobreexpresión del proto-oncogén Her 2-neu es un marcador pronóstico de mala evolución en ausencia de un tratamiento dirigido, manifestado por un aumento en la tasa de metástasis, un menor tiempo a la recaída y una menor supervivencia global; sin embargo, se han demostrado recientemente tasas de respuesta patológica completa hasta en el 51% de pacientes que sobreexpresan Her 2-neu y reciben terapia blanco en combinación con quimioterapia, lo cual confiere un pronóstico favorable en ese grupo de pacientes.

El Ki67 es un anticuerpo monoclonal específico contra un antígeno nuclear que se expresa en las células en proliferación. La elevación de Ki67 es un factor pronóstico adverso independiente en el cáncer de mama.

Los fenotipos luminales son aquellos que expresan mediante la determinación de inmunohistoquímica algún porcentaje de RE o RP, luminal A (ER+ y/o PR+ y HER2 -), luminal B (ER+ y/o PR+ y HER2+); el fenotipo Her2 puro es aquel que no expresa RE ni RP, pero que tiene sobreexpresión de Her 2 neu, y el fenotipo triple negativo corresponde a aquellos tumores que no expresan receptores hormonales ni Her 2-neu. (7)

La sobrevida global tiende a ser más favorable en aquellas pacientes que tienen expresión de receptores hormonales, seguidas de aquellas con sobreexpresión de Her2 (que reciben tratamiento específico anti-Her 2), mientras que las de peor pronóstico son aquellas con tumores triple negativo.

En un estudio llevado a cabo con los datos de pacientes con cáncer de mama recopilados en el IEM-FUCAM, del 2005 al 2014, se vio que en cuanto al estadio clínico, según la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) y la American Joint Committee on Cancer (AJCC), al momento del diagnóstico, se obtuvo un 6.8% de carcinomas in situ (etapa 0), un 36.4% en etapas tempranas (I y IIA), un 45.2% en etapas localmente avanzadas (IIB, IIIA, IIIB y IIIC), un 7.7% con enfermedad metastásica. Con la información del resultado del panel de inmunohistoquímica de 3,738 pacientes, la fenotipificación de los diferentes subtipos correspondió Luminal: 65.73%. Luminal Her2 positivo: 10.91%. Her 2 positivo puro: 8.72%. Triple negativo: 14.63%. (4)

En otro estudio llevado a cabo en el Hospital General Regional 72, del Instituto Mexicano del Seguro Social, que es hospital de referencia de diferentes delegaciones de la Ciudad de México, se encontró una prevalencia del subtipo luminal A (65%), triple negativo (14%), luminal B (12%) y HER2 (9%). (11)

De acuerdo con las características inmunohistoquímicas del cáncer de mama en este mismo estudio se vio que un porcentaje amplio de los carcinomas de mama de tipo luminal (tanto los de tipo A como los de tipo B) mostraron características favorables de forma significativa como tamaño tumoral pequeño (de menos de 2 cm), tumores diferenciados con bajo a moderado grado histológico, ganglios axilares negativos y estadio precoz en el momento del diagnóstico. Los carcinomas de mama de tipo luminal fueron los subtipos con mejor pronóstico y dentro de los carcinomas de tipo luminal, los carcinomas de mama de tipo luminal A mostraron mayor supervivencia y menor riesgo de recaída que los que los carcinomas de mama de tipo luminal B.

Coincide con otros en que los carcinomas de mama de tipo basal y los de tipo HER2 tienen peores características clinicopatológicas e inmunohistoquímicas que los carcinomas de mama de tipo luminal A y B, siendo estas diferencias estadísticamente significativas (11). En este estudio, al igual que en otros, el

subtipo luminal A es el más frecuente, superando la mitad de los casos; los subtipos luminales A y luminal B representan más de las  $\frac{3}{4}$  partes, y en los otros subtipos hay ligeras diferencias que podrían explicarse por el tipo de población estudiada. El subtipo luminal A es el de mejor pronóstico, seguido por el luminal B, luego el HER2 y por último el triple negativo.

De los factores de riesgo la menopausia tardía fue el más frecuente, identificándose en la cuarta parte. De las características del tumor el tamaño menor de 2 cm, la etapa I y los ganglios no metastásicos son factores de mejor pronóstico y se asociaron al subtipo luminal A, a diferencia de los tumores mayores de 5 cm, la etapa III y los ganglios metastásicos, que son factores de peor pronóstico y se asociaron al subtipo HER2. (11)

#### **1.6. Ganglio centinela y relación con la inmunohistoquímica del tumor mamario**

En cuanto al estudio complementario de las pacientes una vez diagnosticado el cáncer de mama la biopsia de ganglio centinela (BGC) se ha convertido en el método aceptado para la estadificación ganglionar para pacientes con cáncer de mama y axila clínicamente negativa. Brinda información acerca de uno de los factores pronósticos clásicos más importantes en las pacientes con cáncer de mama.

En más del 95% de los casos, una BGC negativa es concluyente para predecir la negatividad del resto de la axila. (12) La BGC se ha convertido en el procedimiento convencional demostrando ser una herramienta válida y segura, dejando la linfadenectomía axilar únicamente en aquellos casos en los que la BGC resulta positiva. Esto reduce a un número cada vez menor, la necesidad de linfadenectomía axilar completa con su subsecuente morbilidad asociada. Incluso, algunos autores van más allá, al proponer en pacientes seleccionadas con axila clínicamente negativa y BGC positiva la omisión de la linfadenectomía axilar en el

contexto de cáncer de mama temprano y el uso de radioterapia asociada a tratamientos sistémicos adyuvantes. (13)

Con la aparición de los datos obtenidos en el ensayo multicéntrico ACOSOG Z0011, parecería haberse iniciado un cambio de paradigma en el manejo quirúrgico de la axila. Giuliano logró demostrar la ausencia de beneficio de la linfadenectomía, tanto en sobrevida global como en control local, en pacientes con bgc positiva para macro metástasis (hasta 2 ganglios), en el contexto de cáncer de mama temprano asociado al uso de terapias adyuvantes. (13)

Como consecuencia de esto, la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) en sus guías versión 2.2016 (año 2016), contempla la posibilidad de evitar la linfadenectomía axilar en casos en los que se reúnan los criterios de selección del estudio acosog Z0011: T1 o T2, 1 o 2 ganglios positivos, cirugía conservadora y radioterapia planificada. Cabe reflexionar que, a pesar de estos conocimientos, en nuestro medio, todavía se sigue indicando con frecuencia la linfadenectomía axilar frente a la positividad de la BGC. (14)

Actualmente se definen varios factores de riesgo para la probabilidad de metástasis en los ganglios no centinela como el tamaño histológico del tumor primario, el tamaño de las metástasis en el ganglio centinela, el número de ganglios centinela positivos, la proporción de ganglios centinela positivos con respecto a todos los ganglios extraídos, la invasión linfovascular y la extensión extracapsular del ganglio centinela positivo. (15, 16)

Ninguno de estos parámetros por sí solo es suficiente para identificar qué pacientes necesitan disección axilar. La clasificación en subtipos de acuerdo con la inmunohistoquímica debe ser considerada como un factor independiente al evaluar el riesgo de metástasis en ganglios no centinela cuando se evalúa el riesgo de metástasis en pacientes con ganglio centinela positivo. Esto ayudará a

desarrollar nomogramas que incluyan el subtipo inmunohistoquímico para aumentar la precisión predictiva del cáncer de mama. (15)

Ha sido demostrado que existe una relación entre el subtipo inmunohistoquímico y el riesgo de metástasis en uno o más ganglios centinelas (17). Se ha reportado que ciertos subtipos luminales de cáncer de mama presentan un mayor riesgo de metástasis a ganglios axilares que otros subtipos. Un estudio sugiere que la clasificación por subtipos moleculares es un predictor de positividad del ganglio centinela y se encontró que pacientes con subtipos RE negativos y HER-2 negativos tienen un menor riesgo de metástasis en ganglio centinela que pacientes con otros subtipos. La sobreexpresión de HER-2 se asoció significativamente con metástasis en ganglios no centinela. (18)

Estudios realizados en los que se comparó pacientes con enfermedad residual en axila luego de la biopsia de ganglio centinela, es decir ganglios no centinela negativos vs. ganglios no centinela positivos, resultaron factores independientes de compromiso de GNC: el alto grado mitótico, la sobreexpresión del receptor her2, la existencia de 2 o más gc positivos, el compromiso de la cápsula. En contraposición, la edad, el grado histológico, el grado nuclear, los receptores de estrógeno, los receptores de progesterona, el Ki67 y la invasión linfovascular no demostraron valor de predicción de mayor compromiso axilar. (14).

Otro estudio sugiere que además del tamaño tumoral y la positividad de ganglios centinela, el subtipo molecular debe ser considerado como un factor predictor independiente de afectación a ganglios no centinela en los pacientes con ganglio centinela positivos. (15). Estos resultados apoyan el desarrollo de nuevos nomogramas que incluyan el subtipo molecular del cáncer de mama para incrementar la precisión predictiva.



## **2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Hoy en día se conocen a detalle los factores que se relacionan con el pronóstico del cáncer de mama entre ellos la inmunohistoquímica del tumor y el estatus del ganglio centinela. La posibilidad de que contemos con una relación entre el tipo de inmunohistoquímica que presenta el tumor al momento del diagnóstico y la probabilidad de que el estudio del ganglio centinela sea positivo es una ventana de oportunidad para conocer mejor el comportamiento y por lo tanto el pronóstico de cada paciente de manera más individualizada.

Esto podrá dar paso a la creación de modelos en donde las variables estudiadas de cada paciente sean lo más personalizadas y que la toma de decisiones en cuanto a tratamiento sea mucho más específico para las características de cada tumor, convirtiéndose en un manejo completamente individualizado a pesar de compartir ciertas características, lo que podría impactar en la sobrevivencia de las pacientes.

## **3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Existe asociación entre la presencia del ganglio centinela y la inmunohistoquímica en mujeres mayores de 18 años con tumor mamario en clasificación T1?



## 4 JUSTIFICACIÓN

A lo largo del tiempo se ha visto un aumento en la incidencia del cáncer de mama, por lo que su estudio cada vez se ha vuelto más específico y con mejores herramientas para poder dar un pronóstico de supervivencia, con lo que es factible establecer grupos de riesgo y tomar decisiones terapéuticas individualizadas. Entre estos factores pronósticos se encuentran la variedad histopatológica, la permeación linfovascular del tumor y el grado histológico. Estudios recientes han descrito una relación entre la inmunohistoquímica del tumor mamario y el pronóstico de positividad del ganglio centinela lo que lleva a tener desde el momento del estudio del tumor mamario un panorama más amplio del pronóstico y comportamiento de dicho tumor.

Por lo tanto el objetivo de este protocolo de investigación es analizar la asociación de la presencia del ganglio centinela positivo con la inmunohistoquímica en mujeres mayores de 18 años con tumor mamario en clasificación T1. Dicho análisis se elabora mediante la evaluación de variables, en donde se pretende valorar la relación entre la positividad del ganglio centinela y el subtipo molecular del tumor, independientemente las propiedades intrínsecas del tumor como el tamaño o grado tumoral. Este estudio permitirá crear modelos en donde se podrá evaluar el riesgo de positividad de ganglios no centinela cuando el ganglio centinela sea positivo aunado a las características del tumor como el subtipo inmunohistoquímico.

El modelo de Cambridge es un modelo predictivo modificado para ganglios no centinela derivado del normograma de Centro de Cáncer Memorial Sloan-Kettering (MSKCC), el cual solo requiere tres variables; el tipo/grado tumoral, el tamaño máximo de la metástasis en el ganglio centinela y la proporción de cuantos ganglios centinela resultaron positivos. Hasta ahora el modelo de Cambridge ha demostrado ser eficaz en predecir la posibilidad de ganglios no centinela en pacientes con ganglio centinela positivo con tan solo 3 variables

agregando la variable de la inmunohistoquímica podemos hacer mucho más específico este riesgo y tomar mejores decisiones terapéuticas para las pacientes con cáncer de mama, volviendo el tratamiento aún más especializado e individualizado.

## **5 OBJETIVOS E HIPÓTESIS**

### **5.1 Primario:**

Identificar la asociación entre la presencia del ganglio centinela y la inmunohistoquímica en mujeres mayores de 18 años con tumor mamario en clasificación T1.

### **5.2 Secundarios:**

- a. Analizar la asociación entre la presencia del ganglio centinela y las variables sociodemográficas en mujeres mayores de 18 años con tumor mamario en clasificación T1.
- b. Observar la asociación entre la inmunohistoquímica y las variables sociodemográficas en mujeres mayores de 18 años con tumor mamario en clasificación T1.

### **5.3 Hipótesis nula:**

No existe asociación entre la presencia de ganglio centinela y las variables sociodemográficas en mujeres mayores de 18 años con tumor mamario en clasificación T1.

#### **5.4 Hipótesis alterna:**

Existe asociación entre la presencia de ganglio centinela y las variables sociodemográficas en mujeres mayores de 18 años con tumor mamario en clasificación T1.

## **6 MATERIAL Y MÉTODOS**

### **6.1 Características del estudio**

#### **Diseño del estudio:**

Estudio transversal, descriptivo, retrospectivo, retrolectivo.

**Tipo de investigación:** Epidemiológica. Área de ginecología de hospital de tercer nivel. Periodo de tiempo: Enero del 2020 a diciembre del 2022.

#### **6.2 Criterios de selección de la muestra:**

La muestra se constituyó por conveniencia, no probabilístico, tomando en cuenta a todos los pacientes recopilados en la base de datos obtenido de los años establecidos 2020 y 2022 que consta de 325 pacientes con cáncer de mama en estadio temprano al momento de realizar el diagnóstico.

#### **Criterios de inclusión**

- Pacientes de sexo femenino mayores de 18 años.
- Pacientes con cáncer de mama; carcinoma infiltrante, clasificadas como T1 N0 M0 basado en las características clínicas y radiológicas, que sean protocolizadas y se encuentren en la base de datos predispuesta.
- Paciente con tratamiento de cirugía conservadora y toma de ganglio centinela.

**Criterios de exclusión:**

- Pacientes que no completen las variables requeridas para el análisis estadístico estipulado en el apartado de material y métodos.
- Pacientes que no cuenten con seguimiento por parte de ginecología en el periodo establecido.
- Pacientes con estadio clínico avanzado (II a IV) desde el momento del diagnóstico primario.

**6.4 Métodos de recolección de datos:**

Se analizaron los expedientes clínicos del periodo 2020 a 2022 de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión antes mencionados, se realizó una base de datos en programa Excel obteniendo las variables de: estadio clínico al inicio y posterior a la biopsia de ganglio centinela, la edad, tabaquismo, IMC, tipo de terapia de reemplazo hormonal (Si se encontraban bajo tratamiento de alguna), antecedentes heredofamiliares de primer grado de cáncer de mama, número de gestas, inmunohistoquímica del paciente y si la biopsia de ganglio centinela fue positiva o negativa. El procedimiento de toma de ganglio centinela se realizó con la combinación de colorante azul patente y linfocentellografía con radioisótopos marcados.

Posteriormente se analizaron las prevalencias de las variables recabadas, dentro de la población estipulada y por medio del programa estadístico SPSS versión 27, se obtuvieron las asociaciones entre la inmunohistoquímica y la presencia de ganglio centinela, describiendo los resultados de manera organizada y resaltando cualquier asociación estadísticamente significativa.

Se realizó un análisis observacional recolectando las variables comentadas en el apartado correspondiente, en el periodo de 2020 a 2022, del expediente clínico de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama estadio clínico I, con previa autorización de los médicos tratantes, y siempre conservando la confidencialidad del paciente estudiado.

## TABLA DE VARIABLES

| Variable                                   | Definición operacional   | I Según su naturaleza | II Según su asociación | III Según el nivel de medición | Escala   |
|--|--|-----------------------|------------------------|--------------------------------|--|
| Edad                                       | Número de años cumplidos hasta la fecha en la que se realizó la encuesta.          | Cuantitativa          | Independiente          | Discreta                       | Números enteros  |
| Estadio clínico posterior a la biopsia     | Estadio clínico presentado posterior de la estadificación con el ganglio centinela | Cualitativa           | Independiente          | Ordinal                        | Estadio I, II, III, IV                                 |
| Tabaquismo                                 | Presencia de tabaquismo en los últimos 6 meses                                     | Cualitativa           | Independiente          | Nominal dicotómica             | Si o no  |
| Obesidad                                   | IMC igual o superior de 30 Kg/m <sup>2</sup>                                       | Cualitativa           | Independiente          | Nominal dicotómica             | Si o no  |
| Terapia de reemplazo hormonal              | Uso de terapia hormonal definiendo los principios activos de la misma              | Cualitativa           | Independiente          | Nominal politómica             | Estrógenos, Combinados, progestágenos                  |
| Antecedentes de primer grado de Ca de mama | Presencia de familiar de primer grado con diagnóstico de cáncer de mama            | Cualitativa           | Independiente          | Nominal dicotómica             | Si o no  |
| Numero de gestas                           | Numero de gestas que a presentado el paciente incluyendo abortos                   | Cuantitativa          | Independiente          | Discreta                       | Números enteros  |
| nulípara                                   | Mujer que no ha presentado embarazos al momento de la recolección de datos         | Cualitativa           | Independiente          | Nominal dicotómica             | Si o no  |
| Inmunohistoquímica                         | Estirpe histológica que presenta el tumor identificado con biopsia                 | Cualitativa           | Independiente          | Nominal politómica             | Luminal a, Luminal b, Triple negativo y HER 2 Positivo |
| Ganglio centinela                          | Presencia de positividad de células malignas en ganglio centinela                  | Cualitativa           | Independiente          | Nominal dicotómica             | Si o no  |

Las variables del estudio fueron obtenidas en el periodo establecido, con el permiso del médico tratante, siempre procurando la privacidad de los datos personales de los pacientes, siguiendo los criterios de ética profesional estipulado en el apartado correspondiente. Los parámetros obtenidos fueron vaciados en una plantilla de Excel, aplicación proveniente de Microsoft Office 365, realizada por el equipo investigador, en la cual, se establece que cada fila es un paciente y cada columna una variable. Posteriormente, los valores fueron codificados según lo establecido en el apartado de variables, para poder realizar un correcto análisis de resultados utilizando el programa SPSS versión 27.

## **6.5 Consideraciones éticas**

**A.** Este estudio considera los aspectos éticos en la declaración de Helsinki, en su última modificación por la 64<sup>a</sup> Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013. Apegándose a lo señalado en: los principios generales; los riesgos, costos y beneficios; los requisitos científicos y protocolos de investigación; los comités de investigación; la privacidad y confidencialidad; así como en el consentimiento informado.

**B.** Este estudio considera también los principios éticos básicos señalados en el Informe Belmont (1979) que sustentan toda la investigación con sujetos humanos: respeto por las personas, beneficencia y justicia.

**C.** Así mismo este estudio considera los aspectos señalados en la Ley General de Salud (7 de febrero de 1984, última reforma DOF 12-07-2018) en su Título quinto, Investigación para la salud, Capítulo único: desarrollo de acciones que comprende al investigación para la salud (artículo 96); bases conforme a las cuales se debe desarrollar la investigación en seres humanos (artículo 100); y sanciones correspondientes que se hará acreedor quien realice investigación en seres humanos contraviniendo lo dispuesto en dicha Ley (artículo 101).

**D.** En este estudio se considera además el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud (6 de enero de 1987, última reforma DOF 02-04-2014): Título segundo, de los aspectos éticos de investigación en seres humanos: o Capítulo I (Disposiciones comunes).



-Del respeto a la dignidad y la protección de los derechos y bienestar de los seres humanos sujetos de estudio (Artículo 13); de las bases conforme a las cuales deberá desarrollarse la investigación realizada en seres humanos (artículo 14); y de la protección de la privacidad del individuo en las investigaciones en seres humanos (artículo 16).

En lo que respecta al riesgo de la investigación (artículo 17), el presente estudio se clasifica como investigación con riesgo mínimo. En dicha categoría entran los estudios retrospectivos que obtienen datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios.

-En cuanto a lo relacionado al consentimiento informado, el presente estudio considera lo descrito en los artículos 20, 21, 22 y 24.

Título sexto. De la Ejecución de la Investigación en las Instituciones de atención a la salud.

#### Capítulo único

- La conducción de la investigación estará a cargo de un investigador principal (artículo 113), que desarrollará la investigación de conformidad con un protocolo (artículo 115), estando encargado de la dirección técnica del estudio y con las atribuciones señaladas (artículo 116), siendo él quién seleccione a los investigadores asociados (artículo 117), así como al personal técnico y de apoyo (artículo 118).

- Aspectos éticos del procedimiento. El investigador principal no tiene conflicto de interés que declarar y utilizará los datos obtenidos sólo con fines de investigación. Los procedimientos de abordaje y tratamiento están determinados bajo el criterio clínico del médico responsable.

## 7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó estadística descriptiva obteniendo en variables cuantitativas medidas de tendencia central (media, mediana, moda, así como medidas de dispersión: desviación estándar, varianza), e inferencial para el IMC y antecedentes gestacionales. En las variables cualitativas como presencia de tabaquismo, obesidad, terapia de reemplazo hormonal, presencia de antecedentes heredofamiliares, tipo de variable inmunohistoquímica y presencia de ganglio centinela se analizaron de manera frecuencial y porcentual.

Para el análisis de asociación se utilizarán las variables cualitativas, siendo las variables sociodemográficas, el tipo de inmunohistoquímica y la presencia de ganglio centinela.

Se estadificó el número de gestas y se determinó un punto de cohorte (0 y  $\geq 1$ ) por medio de la bibliografía, que propicia mayor riesgo de un estadio clínico avanzado. Otra variable que requirió estratificación fue la edad; como anteriormente se describe en el marco teórico, se comenta que hay mayor presencia de cáncer de mama posterior a la menopausia, pero la agresividad presentada en las pacientes jóvenes es bien conocida, por lo cual se estratifica como factor de riesgo, se divide la variable en dicotómica con un punto de corte de 45 años, debido a la media de edad de la presencia de menopausia en la población mexicana.

Estas mismas se analizaron junto con las demás variables con los estadísticos de correlación de Pearson y prueba exacta de Fisher, para determinar el nivel de asociación de las variables. No se determinó algún otro estadístico, esto debido al tipo de variable que se utilizó, y no se consideró necesario un análisis diferente. Se tomó como estadísticamente significativo los parámetros del valor  $p < 0.05$ , y se reportó en caso de presentar la asociación.

## 8 RESULTADOS

Se analizaron 325 expedientes basados en el diagnóstico temprano de cáncer de mama en estadio I. Las variables sociodemográficas estudiadas fueron el tabaquismo, referido por 48 pacientes (14.8%), obesidad, que estuvo presente en el 40% de las pacientes (195 mujeres).

Sólo el 9.5% de las pacientes (31 pacientes) de nuestro estudio habían sido sometidas a terapia de reemplazo hormonal, sin especificar el tipo, la vía de administración o la duración del tratamiento. La presencia de antecedente heredofamiliar de cáncer de mama en primera línea fue la variable sociodemográfica con menor prevalencia, 5.5% (18 pacientes). Por último, se analizó la relación entre la nuliparidad y cáncer de mama, en el que la frecuencia fue de 158 pacientes, correspondiente a 48.6%. **(Tabla 1)**

**Tabla 1. Variables sociodemográficas**

|                   |       | Frecuencia | Porcentaje |
|-------------------|-------|------------|------------|
| <b>Tabaquismo</b> | Si    | 48         | 14.8       |
|                   | No    | 277        | 85.2       |
|                   | Total | 325        | 100.0      |

|                 |       | Frecuencia | Porcentaje |
|-----------------|-------|------------|------------|
| <b>Obesidad</b> | Si    | 130        | 40.0       |
|                 | No    | 195        | 60.0       |
|                 | Total | 325        | 100.0      |

|                                      |       | Frecuencia | Porcentaje |
|--------------------------------------|-------|------------|------------|
| <b>Terapia de reemplazo hormonal</b> | Si    | 31         | 9.5        |
|                                      | No    | 294        | 90.5       |
|                                      | Total | 325        | 100.0      |

|                                      |       | Frecuencia | Porcentaje |
|--------------------------------------|-------|------------|------------|
| <b>Antecedentes heredofamiliares</b> | Si    | 18         | 5.5        |
|                                      | No    | 307        | 94.5       |
|                                      | Total | 325        | 100.0      |

|                    |       | Frecuencia | Porcentaje |
|--------------------|-------|------------|------------|
| <b>Nuliparidad</b> | Si    | 158        | 48.6       |
|                    | No    | 167        | 51.4       |
|                    | Total | 325        | 100.0      |

En la tabla 2 se describen los tipos de inmunohistoquímica encontrados, siendo el más frecuente el Luminal A, en 194 de 325 pacientes (59.7%), seguido de Luminal B con un 20.9% (n=68). Los tumores triple negativos se presentaron en 50 pacientes (15.4%) y el tipo de inmunohistoquímica menos frecuente fue el HER-2 positivo con un porcentaje de 4% (13 pacientes). **(Tabla 2)**

**Tabla 2. inmunohistoquímica**

|                 | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|-----------------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| HER-2 Positivo  | 13         | 4.0        | 4.0               | 4.0                  |
| Luminal A       | 194        | 59.7       | 59.7              | 63.7                 |
| Luminal B       | 68         | 20.9       | 20.9              | 84.6                 |
| Triple negativo | 50         | 15.4       | 15.4              | 100.0                |
| Total           | 325        | 100.0      | 100.0             |                      |

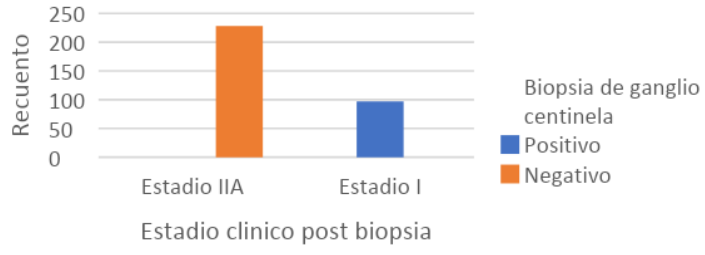
Del total de los 325 expedientes revisados, 228 pacientes tuvieron un resultado negativo en la biopsia de ganglio centinela, correspondiente al 70.2% y el 29.8% restante (97 pacientes) tuvieron un resultado positivo a metástasis del ganglio centinela. Las 325 pacientes se encontraban en un estadio clínico I previo a la

toma de ganglio centinela; el cual cambió a estadio IIA en aquellas pacientes en las que se encontró la biopsia positiva a ganglio centinela, por lo que se cambió del 100% de pacientes en Estadio I a 70.2% en estadio I y 29.8% en estadio IIA. (Tabla 3 y Gráfico I).

**Tabla 3. Estadio clínico basado en biopsia de ganglio centinela**

|                              |  | Biopsia de ganglio centinela             |          | Total  |        |
|------------------------------|--|--|----------|--------|--------|
|                              |  | Positivo                                 | Negativo |        |        |
| Estadio clínico post biopsia | Estadio I                                | Recuento                                 | 0        | 228    | 228    |
|                              |  | % dentro de Estadio clínico post biopsia | 0.0%     | 100.0% | 100.0% |
|                              |  | % dentro de Biopsia de ganglio centinela | 0.0%     | 100.0% | 70.2%  |
|                              | Estadio IIA                              | Recuento                                 | 97       | 0      | 97     |
|                              |  | % dentro de Estadio clínico post biopsia | 100.0%   | 0.0%   | 100.0% |
|                              |  | % dentro de Biopsia de ganglio centinela | 100.0%   | 0.0%   | 29.8%  |
| Total                        | Recuento                                 | 97                                       | 228      | 325    |        |
|                              | % dentro de Estadio clínico post biopsia | 29.8%                                    | 70.2%    | 100.0% |        |
|                              | % dentro de Biopsia de ganglio centinela | 100.0%                                   | 100.0%   | 100.0% |        |

Gráfico I. Estadío clínico basado en ganglio centinela

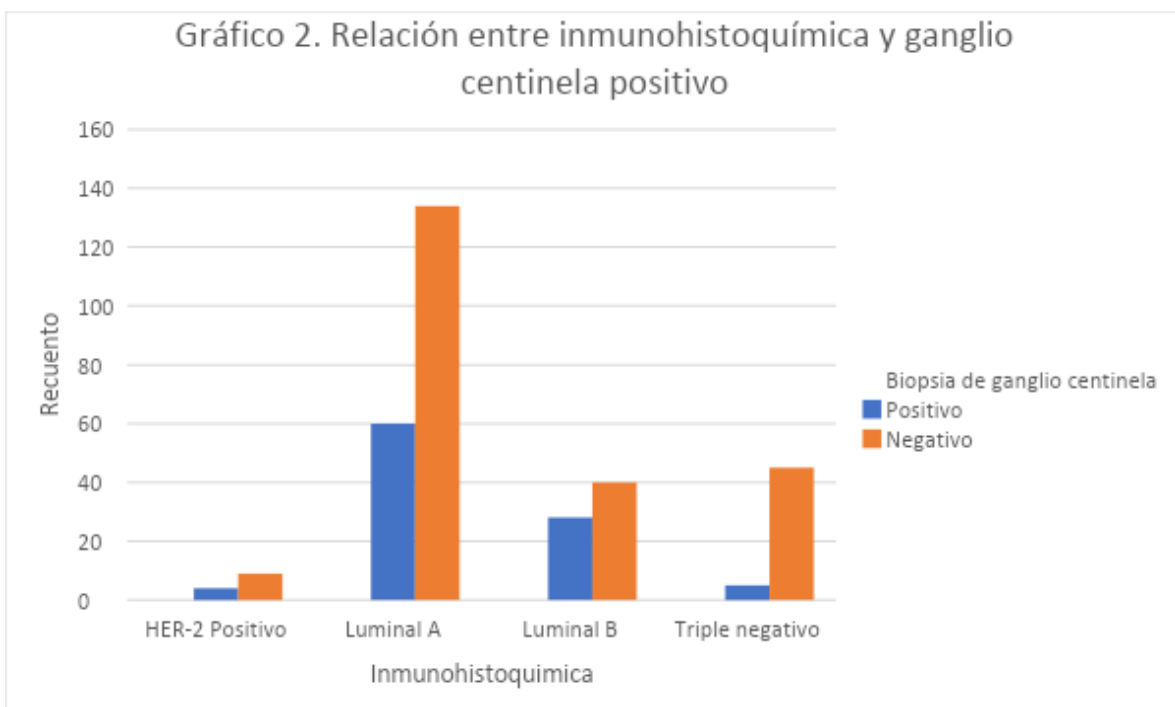


El objetivo primario fue describir si existía alguna asociación entre el tipo de inmunohistoquímica y la presencia de ganglio centinela positivo. Las biopsias de ganglio centinela fueron positivas en 4.1% del tipo de inmunohistoquímica HER-2 Positivo. Aunque el tipo de inmunohistoquímica más frecuente fue el Luminal A con 194 pacientes (59.7% del total de la muestra), el que tuvo mayor relación con el ganglio centinela positivo fue el Luminal B con 28 de 40 pacientes positivas para ganglio centinela (41.2%). De los tumores triple negativos, el 10% presentó ganglio centinela positivo. Para esta correlación se comprobó significancia estadística por medio de la p, que fue de 0.003. (Tabla 4 y Gráfico 2)

**Tabla 4. Relación entre inmunohistoquímica y ganglio centinela**

| Inmunohistoquímica | HER-2                                    | Recuento                                 | Biopsia de ganglio centinela |          | Total  |
|--------------------|--|--|------------------------------|----------|--------|
|                    |  |  | Positivo                     | Negativo |        |
|                    | Positivo                                 | Recuento                                 | 4                            | 9        | 13     |
|                    |  | % dentro de Inmunohistoquímica           | 30.8%                        | 69.2%    | 100.0% |
|                    |  | % dentro de Biopsia de ganglio centinela | 4.1%                         | 3.9%     | 4.0%   |
|                    | Luminal A                                | Recuento                                 | 60                           | 134      | 194    |
|                    |  | % dentro de Inmunohistoquímica           | 30.9%                        | 69.1%    | 100.0% |
|                    |  | % dentro de Biopsia de ganglio centinela | 61.9%                        | 58.8%    | 59.7%  |
|                    | Luminal B                                | Recuento                                 | 28                           | 40       | 68     |
|                    |  | % dentro de Inmunohistoquímica           | 41.2%                        | 58.8%    | 100.0% |
|                    |  | % dentro de Biopsia de ganglio centinela | 28.9%                        | 17.5%    | 20.9%  |
| Triple negativo    | Recuento                                 | 5  | 45                           | 50       |        |
|                    | % dentro de Inmunohistoquímica           | 10.0%                                    | 90.0%                        | 100.0%   |        |
|                    | % dentro de Biopsia de ganglio centinela | 5.2%                                     | 19.7%                        | 15.4%    |        |

|                         | Valor               | gl | Significación asintótica (bilateral) |
|-------------------------|---------------------|----|--------------------------------------|
| Chi-cuadrado de Pearson | 13,688 <sup>a</sup> | 3  | 0.003                                |
| Razón de verosimilitud  | 15.528              | 3  | 0.001                                |
| N de casos válidos      | 325                 |    |                                      |



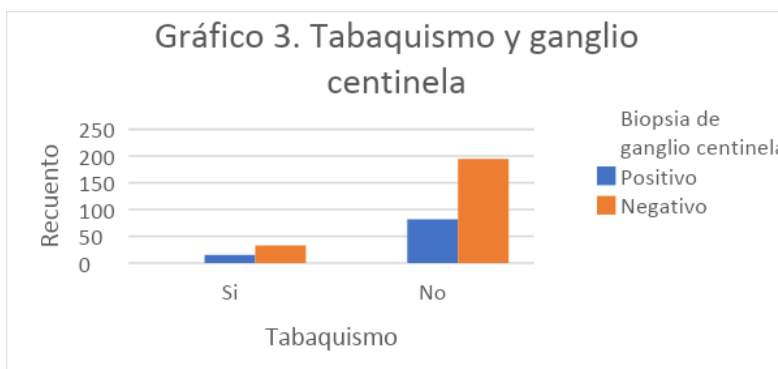
En cuanto a las demás variables sociodemográficas y su relación con la positividad de ganglio centinela, en la mayoría no hubo significancia estadística basado en chi cuadrada de Pearson y prueba exacta de Fisher. El 31.3% de las pacientes con ganglio centinela positivo fumaban ( $p = 0.470$ ) Se identificó obesidad en el 30.8% de las pacientes con ganglio centinela positivo, ( $p = 0.43$ ). Cinco de las 18 mujeres que tenían antecedente de cáncer de mama en línea directa tuvieron ganglio centinela positivo, con un porcentaje de 5.2 ( $p = 0.54$ ). La relación entre la nuliparidad y ganglio centinela positivo se presentó en 31%, con una  $p$  de 0.372. **(Tabla 5-8 y Gráfico 3-6).**



**Tabla 5. Tabaquismo y ganglio centinela**

|            |                        |  | Biopsia de ganglio centinela |          | Total  |
|------------|------------------------|--|------------------------------|----------|--------|
|            |                        |  | Positivo                     | Negativo |        |
| Tabaquismo | Si                     | Recuento                                 | 15                           | 33       | 48     |
|            |                        | % dentro de Tabaquismo                   | 31.3%                        | 68.8%    | 100.0% |
|            |                        | % dentro de Biopsia de ganglio centinela | 15.5%                        | 14.5%    | 14.8%  |
|            | No                     | Recuento                                 | 82                           | 195      | 277    |
|            |                        | % dentro de Tabaquismo                   | 29.6%                        | 70.4%    | 100.0% |
|            |                        | % dentro de Biopsia de ganglio centinela | 84.5%                        | 85.5%    | 85.2%  |
| Total      | Recuento               | 97                                       | 228                          | 325      |        |
|            | % dentro de Tabaquismo | 29.8%                                    | 70.2%                        | 100.0%   |        |
|            | % ganglio centinela    | 100.0%                                   | 100.0%                       | 100.0%   |        |

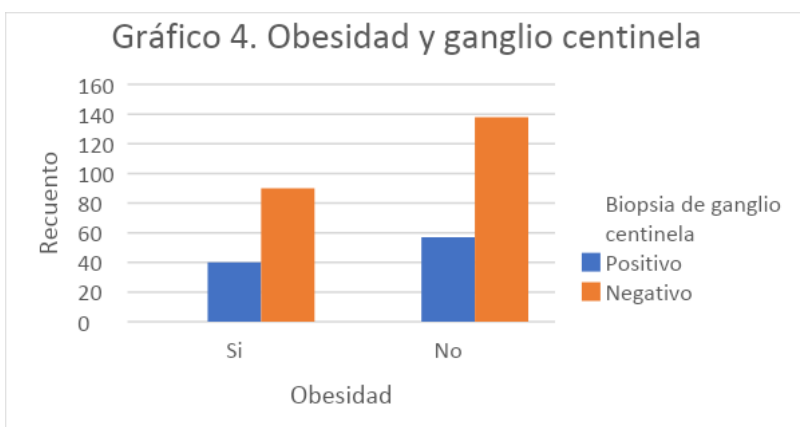
|                         | Valor             | gl | Significación asintótica (bilateral) | Significación exacta (bilateral) | Significación exacta (unilateral) |
|-------------------------|-------------------|----|--------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| Chi-cuadrado de Pearson | ,053 <sup>a</sup> | 1  | 0.818                                |                                  |                                   |
| Prueba exacta de Fisher |                   |    |                                      | 0.865                            | 0.470                             |



**Tabla 6. Obesidad y ganglio centinela**

|          |  |  | Biopsia de ganglio centinela |          | Total  |
|----------|--|--|------------------------------|----------|--------|
|          |  |  | Positivo                     | Negativo |        |
| Obesidad | Si                                       | Recuento                                 | 40                           | 90       | 130    |
|          |  | % dentro de Obesidad                     | 30.8%                        | 69.2%    | 100.0% |
|          |  | % dentro de Biopsia de ganglio centinela | 41.2%                        | 39.5%    | 40.0%  |
|          | No                                       | Recuento                                 | 57                           | 138      | 195    |
|          |  | % dentro de Obesidad                     | 29.2%                        | 70.8%    | 100.0% |
|          |  | % dentro de Biopsia de ganglio centinela | 58.8%                        | 60.5%    | 60.0%  |
| Total    | Recuento                                 | 97                                       | 228                          | 325      |        |
|          | % dentro de Obesidad                     | 29.8%                                    | 70.2%                        | 100.0%   |        |
|          | % dentro de Biopsia de ganglio centinela | 100.0%                                   | 100.0%                       | 100.0%   |        |

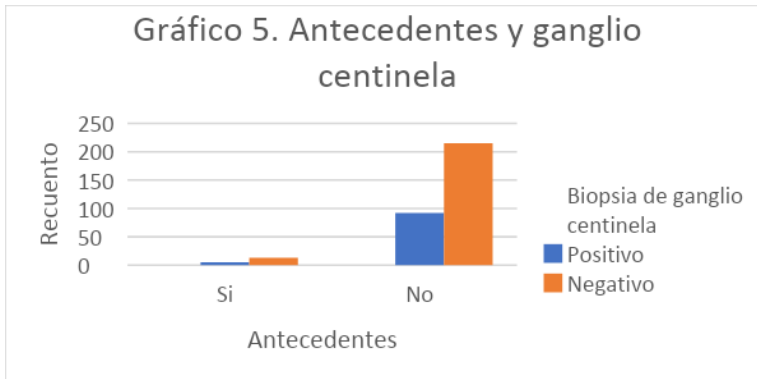
|                         | Valor             | gl | Significación asintótica (bilateral) | Significación exacta (bilateral) | Significación exacta (unilateral) |
|-------------------------|-------------------|----|--------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| Chi-cuadrado de Pearson | ,088 <sup>a</sup> | 1  | 0.767                                |                                  |                                   |
| Prueba exacta de Fisher |                   |    |                                      | 0.805                            | 0.430                             |



**Tabla 7. Antecedentes heredofamiliares y ganglio centinela**

| Antecedentes | Si | Recuento                                 | Biopsia de ganglio centinela |          | Total  |
|--------------|----|--|------------------------------|----------|--------|
|              |    |  | Positivo                     | Negativo |        |
|              |    |  | 5                            | 13       | 18     |
|              |    | % dentro de Antecedentes                 | 27.8%                        | 72.2%    | 100.0% |
|              |    | % dentro de Biopsia de ganglio centinela | 5.2%                         | 5.7%     | 5.5%   |
|              | No | Recuento                                 | 92                           | 215      | 307    |
|              |    | % dentro de Antecedentes                 | 30.0%                        | 70.0%    | 100.0% |
|              |    | % dentro de Biopsia de ganglio centinela | 94.8%                        | 94.3%    | 94.5%  |
| Total        |    | Recuento                                 | 97                           | 228      | 325    |
|              |    | % dentro de Antecedentes                 | 29.8%                        | 70.2%    | 100.0% |
|              |    | % dentro de Biopsia de ganglio centinela | 100.0%                       | 100.0%   | 100.0% |

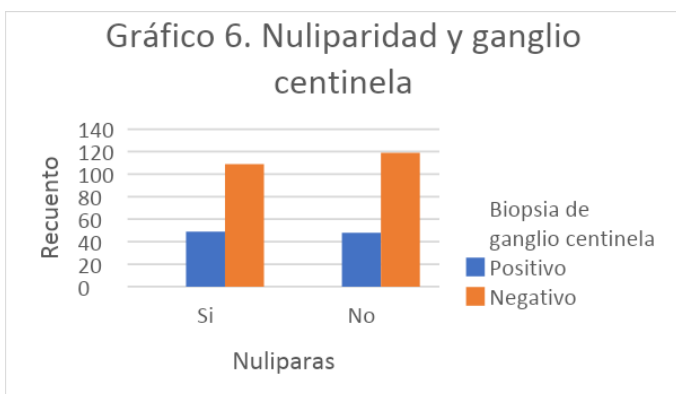
|                         | Valor             | gl | Significación asintótica (bilateral) | Significación exacta (bilateral) | Significación exacta (unilateral) |
|-------------------------|-------------------|----|--------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| Chi-cuadrado de Pearson | ,039 <sup>a</sup> | 1  | 0.844                                |                                  |                                   |
| Prueba exacta de Fisher |                   |    |                                      | 1.000                            | 0.540                             |



**Tabla 8. Nuliparidad y ganglio centinela**

|           |  | Biopsia de ganglio centinela             |          | Total  |        |
|-----------|--|--|----------|--------|--------|
|           |  | Positivo                                 | Negativo |        |        |
| Nulíparas | Si                                       | Recuento                                 | 49       | 109    | 158    |
|           |  | % dentro de Nulíparas                    | 31.0%    | 69.0%  | 100.0% |
|           |  | % dentro de Biopsia de ganglio centinela | 50.5%    | 47.8%  | 48.6%  |
|           | No                                       | Recuento                                 | 48       | 119    | 167    |
|           |  | % dentro de Nulíparas                    | 28.7%    | 71.3%  | 100.0% |
|           |  | % dentro de Biopsia de ganglio centinela | 49.5%    | 52.2%  | 51.4%  |
| Total     | Recuento                                 | 97                                       | 228      | 325    |        |
|           | % dentro de Nulíparas                    | 29.8%                                    | 70.2%    | 100.0% |        |
|           | % dentro de Biopsia de ganglio centinela | 100.0%                                   | 100.0%   | 100.0% |        |

|                         | Valor             | gl | Significación asintótica (bilateral) | Significación exacta (bilateral) | Significación exacta (unilateral) |
|-------------------------|-------------------|----|--------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| Chi-cuadrado de Pearson | ,200 <sup>a</sup> | 1  | 0.655                                |                                  |                                   |
| Prueba exacta de Fisher |                   |    |                                      | 0.716                            | 0.372                             |

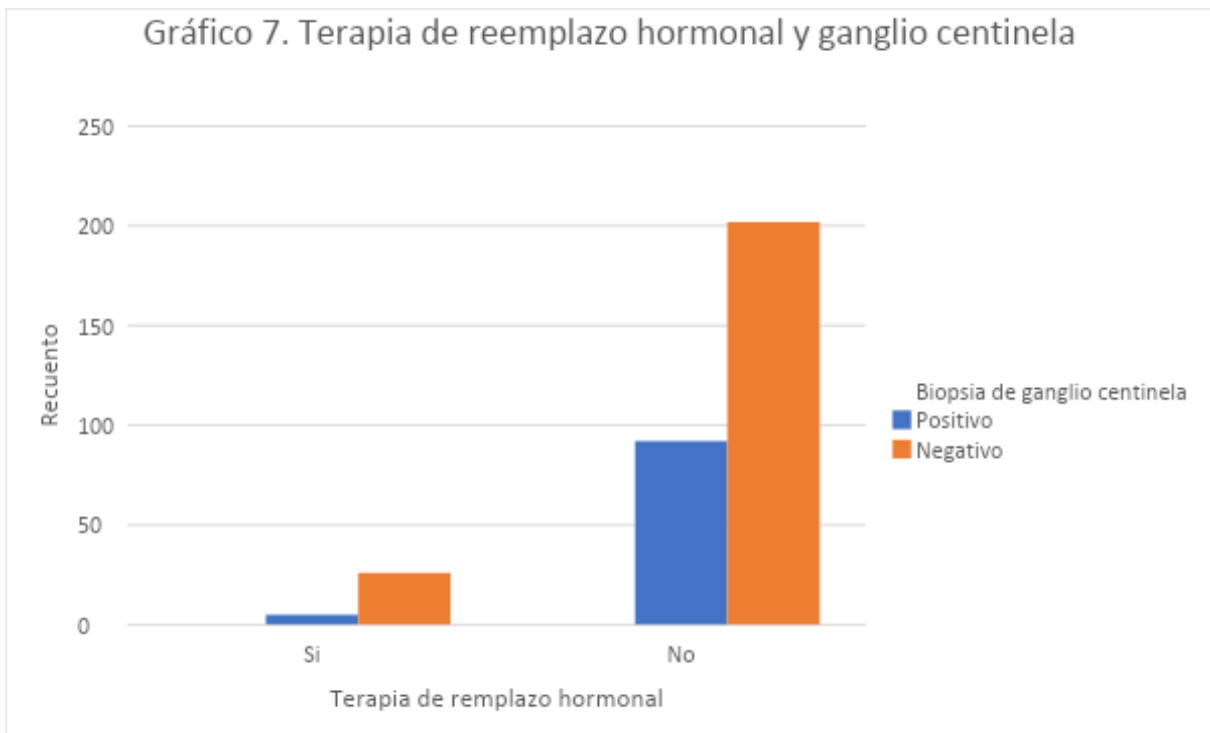


La única variable sociodemográfica en la que se demostró correlación estadísticamente significativa con la positividad de ganglio centinela fueron aquellas mujeres que habían utilizado terapia de reemplazo hormonal con una  $p = 0.05$ . (Tabla 9 y Gráfico 7)

**Tabla 9. Terapia de reemplazo hormonal y ganglio centinela**

|                               |   | Biopsia de ganglio centinela              |          | Total  |        |
|-------------------------------|---|---|----------|--------|--------|
|                               |   | Positivo                                  | Negativo |        |        |
| Terapia de reemplazo hormonal | Si  | Recuento                                  | 5        | 26     | 31     |
|                               |   | % dentro de Terapia de reemplazo hormonal | 16.1%    | 83.9%  | 100.0% |
|                               |   | % dentro de Biopsia de ganglio centinela  | 5.2%     | 11.4%  | 9.5%   |
|                               | No  | Recuento                                  | 92       | 202    | 294    |
|                               |   | % dentro de Terapia de reemplazo hormonal | 31.3%    | 68.7%  | 100.0% |
|                               |   | % dentro de Biopsia de ganglio centinela  | 94.8%    | 88.6%  | 90.5%  |
| Total                         | Recuento                                  | 97  | 228      | 325    |        |
|                               | % dentro de Terapia de reemplazo hormonal | 29.8%                                     | 70.2%    | 100.0% |        |
|                               | % dentro de Biopsia de ganglio centinela  | 100.0%                                    | 100.0%   | 100.0% |        |

|                         | Valor              | gl | Significación asintótica (bilateral) | Significación exacta (bilateral) | Significación exacta (unilateral) |
|-------------------------|--------------------|----|--------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| Chi-cuadrado de Pearson | 3,080 <sup>a</sup> | 1  | 0.079                                |                                  |                                   |
| Prueba exacta de Fisher |                    |    |                                      | 0.099                            | 0.05                              |



## 9 DISCUSIÓN

De acuerdo a las variables sociodemográficas estudiadas y la relación con lo ya descrito en la literatura como factores de riesgo para presentar cáncer de mama, se vio que el tabaquismo estuvo presente en el 14.8% de las pacientes y el factor más relevante en este estudio resultó la presencia de obesidad, presente en el 40% de las pacientes.

Con respecto a la obesidad, se ha descrito una importante asociación entre los valores elevados de estrógenos circulantes debido a la mayor aromatización periférica de andrógenos en pacientes con un porcentaje elevado de masa grasa, en especial la grasa visceral, con presentación de neoplasias como el cáncer de endometrio y cáncer de mama. Independientemente de la obesidad, si se relaciona con la edad, se ha visto que las mujeres obesas postmenopáusicas poseen un mayor riesgo de padecer cáncer de mama que las mujeres no obesas, esto porque los niveles de estrógenos son de un 50-100% más elevados que en las mujeres con un peso normal.

El tejido adiposo se convierte en la principal fuente de estrógenos después de que el ovario deja de producirlo. Los tejidos sensibles a los estrógenos como lo es el parénquima mamario queda expuesto a un mayor estímulo en las mujeres obesas. Esta circunstancia conlleva un mayor riesgo de desarrollar una neoplasia y un crecimiento más rápido de aquellos tumores hormono-dependientes, fundamentalmente de estrógenos.

En este estudio casi la mitad de la población cumplía con la característica de obesidad, por lo que es un factor de riesgo que se comprueba y lo más importante es que es un factor prevenible y modificable.

En cuanto a los resultados de la asociación de cáncer de mama y antecedente de terapia de reemplazo hormonal, presente en 31 pacientes de este estudio, correspondiente a un 9.5 %, se encontró una gran limitante ya que no se especificó el tipo de terapia, la duración del tratamiento, si el tratamiento fue un

antecedente o continuaba en uso al momento del diagnóstico, la edad a la que se inició el tratamiento, la dosis recibida y el tipo de vía de administración utilizada.

En la literatura se ha determinado que el riesgo de cáncer de mama y la administración de estrógenos solos o combinados con progestinas se limita a los 4 años más recientes. El riesgo relativo aumenta de manera más considerable con cada año de uso de terapia combinada que la que se administra únicamente con estrógenos. Se ha descrito que la progesterona es la principal hormona esteroidea implicada en el crecimiento, desarrollo y diferenciación de la mama por lo que se ha implicado como un factor de riesgo en numerosos estudios para la presentación del cáncer de mama.

En cuanto al antecedente de familiares de primera línea con diagnóstico de cáncer de mama se vio que solo estuvo presente en el 5.5% de las pacientes, por lo que en este estudio el porcentaje de cáncer de mama de novo fue significativamente mayor, esto podría deberse a que la población estudiada incluyó únicamente a pacientes en estadio temprano, etapa clínica 1. Recordando que los tumores en pacientes jóvenes en quienes el cáncer se presenta en un rango estimado de 10 años antes del diagnóstico del familiar implicado, suelen ser mayores en cuanto a tamaño, etapas avanzadas, con ganglios positivos y con una pobre supervivencia. Está descrito que la presencia de antecedentes familiares puede duplicar el riesgo de presentar dicha enfermedad, un solo familiar de primer grado implica un riesgo relativo de 1.1 a 2.7, si son dos o más familiares de primer grado el riesgo se eleva hasta 4.2 a 5.7.

Se ha relacionado en diferentes estudios la presencia de antecedentes de primera línea de cáncer de mama con la nuliparidad, la primiparidad a una edad tardía también incrementa dicho riesgo, por lo que en este estudio una ventana de oportunidad a describir podría ser la edad del primer parto, ya que en un 48.6% la nuliparidad fue una característica de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama.

Los factores con mayor relación en este estudio a la presencia de cáncer de mama fueron la obesidad y la nuliparidad.



En cuanto a la fenotipificación del cáncer de mama, está bien descrito que en cuanto a prevalencia, el subtipo Luminal A se presenta con mayor frecuencia, resultado similar en este estudio en donde representó un 59.7% de todos los subtipos inmunohistoquímicos, seguido por el Luminal B que correspondió a un 20.9 %. Estas cifras reafirman lo mencionado en la literatura en donde los subtipos luminales A y luminal B representan más de las  $\frac{3}{4}$  partes de los fenotipos por inmunohistoquímica. Esto relacionado muy probablemente a que estos subtipos se relacionan con características favorables como tamaño tumoral pequeño (de menos de 2 cm), tumores diferenciados con bajo a moderado grado histológico, ganglios axilares negativos y estadio precoz en el momento del diagnóstico.

El subtipo que se relacionó con mayor prevalencia de biopsia de ganglio centinela positivo fue el Luminal B, presentándose en el 41.2% de esta población. Esto se asocia a lo ya descrito en otros estudios en donde se ha visto que la relación más importante entre la inmunohistoquímica y la positividad del ganglio centinela es la sobreexpresión del receptor Her-2 y que aquellos con subtipos RE negativos y HER-2 negativos tienen un menor riesgo de metástasis en ganglio centinela. Aunque en nuestra población la menor prevalencia fue del subtipo Her-2 positivo con una presentación en el 4%, la relación de ganglios centinela positivo en este subgrupo fue de 30.8%, lo que también coincide con la literatura, es que el mayor factor predisponente es la expresión de dicho receptor.

## **6 CONCLUSIÓN**

El objetivo primario de este estudio se cumple al encontrar una relación estrecha entre la inmunohistoquímica del tumor mamario, representado por aquellas pacientes con sobreexpresión del receptor Her-2 (en los casos de Luminal B y Her-2 positivos) y la positividad de la biopsia de ganglio centinela.

La posibilidad de poder estudiar más a fondo la individualidad de cada tumor mamario nos ofrece un mundo de oportunidades al dar una terapia específica, conocer la sobrevida y la agresividad del tumor y sobre todo de poder crear normogramas que incluyan el subtipo molecular del cáncer de mama para incrementar la precisión predictiva.

En cuanto a las limitantes de este estudio, las especificaciones acerca de el uso de terapia de reemplazo hormonal son factores a considerar en un próximo estudio. Sin considerar los factores sociodemográficos descritos y corroborados en este estudio, la asociación de la inmunohistoquímica con la positividad de la biopsia del ganglio centinela fue significativa en aquellos subtipos que presentaron el receptor Her-2.

## 10 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Momeni Movahed, Zohre; SALEHINIYA, Hamid. Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. *Breast Cancer: Targets and Therapy*, 2019, vol. 11, p. 151.
2. Zolfaroli, Irene; TARÍN, Juan J.; CANO, Antonio. Hormonal contraceptives and breast cancer: Clinical data. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2018, vol. 230, p. 212-216.
3. Cobain, Erin F.; MILLIRON, Kara J.; MERAJVER, Sofia D. Updates on breast cancer genetics: Clinical implications of detecting syndromes of inherited increased susceptibility to breast cancer. En *Seminars in oncology*. WB Saunders, 2016. p. 528-535.
4. Maffuz-aziz, Antonio, et al. Características clinicopatológicas del cáncer de mama en una población de mujeres en México. *Cirugía y cirujanos*, 2017, vol. 85, no 3, p. 201-207.
5. Mohar, Alejandro, et al. Available resources for the treatment of breast cancer in Mexico. *Salud Pública de México*, 2009, vol. 51, p. s263-s269.
6. Perou, Charles M., et al. Molecular portraits of human breast tumors. *nature*, 2000, vol. 406, no 6797, p. 747-752.
7. Goldhirsch, Aron, 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. *Annals of oncology*, 2013, vol. 24, no 9, p. 2206-2223.
8. Rosen, Paul Peter, et al. Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow-up. *Journal of clinical oncology*, 1993, vol. 11, no 11, p. 2090-2100.
9. Lee, A. H. S., et al. Prognostic value of lymphovascular invasion in women with lymph node negative invasive breast carcinoma. *European journal of cancer*, 2006, vol. 42, no 3, p. 357-362.
10. Shen, San-Di, et al. Correlation of lymphovascular invasion with clinicopathological factors in invasive breast cancer: a meta-analysis. *International journal of clinical and experimental medicine*, 2015, vol. 8, no 10, p. 17789.
11. Veronesi, Umberto, et al. Axillary metastases in breast cancer patients with negative sentinel nodes: a follow-up of 3548 cases. *European Journal of Cancer*, 2009, vol. 45, no 8, p. 1381-1388.
12. Giuliano, A. E., et al. ACOSOG Z0011: A randomized trial of axillary node dissection in women with clinical T1-2 N0 M0 breast cancer who have a positive sentinel node. *Journal of Clinical Oncology*, 2010, vol. 28, no 18\_suppl, p. CRA506-CRA506.

13. Leroux, Federico, et al. Factores predictivos histológicos e inmunohistoquímicos de metástasis en ganglio no centinela en pacientes con cáncer de mama y ganglio centinela positivo. *Rev. argent. mastología*, 2017, p. 24-37.
14. Gulben, Kaptan, et al. Subtype is a predictive factor of nonsentinel lymph node involvement in sentinel node-positive breast cancer patients. *Journal of breast cancer*, 2014, vol. 17, no 4, p. 370-375.
15. Degim, Amy C., et al. Nonsentinel node metastasis in breast cancer patients: assessment of an existing and a new predictive nomogram. *The American journal of surgery*, 2005, vol. 190, no 4, p. 543-550.
16. Reyal, Fabien, et al. The molecular subtype classification is a determinant of sentinel node positivity in early breast carcinoma. *PLoS One*, 2011, vol. 6, no 5, p. e20297.
17. Zhou, Wenbin, et al. Molecular subtype classification is a determinant of non-sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients with positive sentinel lymph nodes. *PLoS One*, 2012, vol. 7, no 4, p. e35881.
18. Barth, Andreas; CRAIG, Pamela H.; SILVERSTEIN, Melvin J. Predictors of axillary lymph node metastases in patients with T1 breast carcinoma. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 1997, vol. 79, no 10, p. 1918-1922.