



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

**HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO
“Evaluación diagnóstica de la biopsia de
ganglio centinela después de la
quimioterapia neoadyuvante en pacientes
con cáncer de mama en estadios tempranos”**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE: ESPECIALISTA EN
MEDICINA CIRUGÍA ONCOLÓGICA

PRESENTA:

JIMÉNEZ HEREVIA ALDO EDYAIR

DIRECTORA DE TESIS
DRA. DENYS DELGADO AMADOR

DIRECTOR METODOLÓGICO
DR. CRUZ VARGAS DE LEÓN



Ciudad Universitaria, CD MX. 2023.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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).

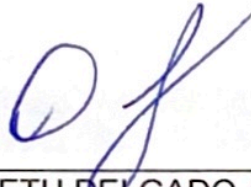
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA DE LA BIOPSIA DE GANGLIO CENTINELA
DESPUÉS DE LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN PACIENTE CON
CÁNCER DE MAMA EN ESTADIOS TEMPRANOS

NUMERO DE REGISTRO: HJM 033/21-R



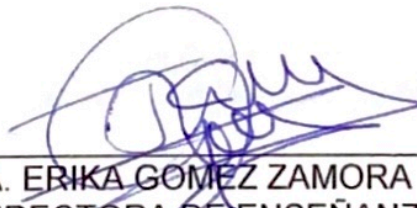
ALDO EDYAIR JIMENEZ HEREVIA
TESISTA



DENYS ELIZABETH DELGADO AMADOR
DIRECTORA DE TESIS



CRUZ VARGAS DE LEON
DIRECTOR METODOLÓGICO



DRA. ERIKA GÓMEZ ZAMORA
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. ERIK EFRAÍN SOSA DURÁN
TITULAR DEL CURSO

Indice de contenido

1.	Marco teórico	4
1.1.	Introducción	4
1.2.	Antecedentes	6
1.3.	Fisiopatología	10
1.4.	Aspectos técnicos del ganglio centinela	11
1.5.	Complicaciones asociadas a procedimiento.	12
2.	Justificación	14
3.	Pregunta de investigación	14
4.	Objetivos	
4.1.	Objetivos específicos	14
5.	Material y métodos	15
5.1.	Diseño de la investigación	15
5.2.	Definición de la población	15
5.3.	Criterios de selección	15
5.4.	Variables	16
5.5.	Técnicas de recolección y procedimientos para análisis de datos	19
6.	Análisis de datos	19
7.	Consideraciones éticas	20
8.	Resultados	20
9.	Discusión	23
10.	Conclusiones	29
11.	Bibliografía	30

Evaluación diagnóstica de la biopsia de ganglio centinela después de la quimioterapia neoadyuvante en paciente con cáncer de mama en estadios temprano

1. Marco teórico

1.1. Introducción

El cáncer de mama es una entidad muy importante debido a su alta incidencia nacional tanto como mundial. En el 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó a nivel mundial al cáncer de mama en el primer lugar de cáncer más diagnosticado en ambos géneros (excluyendo al cáncer de piel no melanoma) con 2,261,419 casos anuales representando un 11.7% de todos los tipos de cáncer, reportando una mortalidad de 684, 996 pacientes. En México también se encuentra liderando el tipo de cáncer más frecuente con 29,929 casos anuales y representando un 15.3% de todos los casos de cáncer reportados en el país [1].

En el último informe del 2021 del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), reportan que 90,525 personas murieron de cáncer, los cuales 7,973 corresponden a cáncer de mama. Dentro de la distribución por género y etaria, el 99.4% eran de género femenino presentándose sobre todo en mujeres mayores de 60 años. La tasa de mortalidad reportada fue de 18.00 por cada 100,000 mujeres mayores de 20 años [2].

El tratamiento del cáncer de mama es considerado como multimodal, ya que, dependiendo del estadiaje, las características del paciente, así como las del tumor, generalmente requerirán el uso de diversos tratamientos como cirugía, hormonoterapia, radioterapia y/o quimioterapia. La cirugía continúa siendo considerada como la piedra angular del tratamiento [3], sin embargo, es inevitable que todo tipo de tratamiento conllevará morbilidad y es de gran relevancia

considerar el impacto que tendrá en la calidad de vida del paciente que se generará derivado de los mismos, sobre todo en el quirúrgico.

Los primeros reportes del cáncer de mama datan aproximadamente del 3,000 A.C plasmados el papiro de Edwin Smith, donde el tratamiento del cáncer de mama básicamente era asumir una conducta expectante [4]. Fue hasta finales del siglo XIX donde la cirugía tomó un papel relevante instaurándose como estándar de tratamiento con la primera descripción de una mastectomía radical realizada por el cirujano Joseph Halsted en 1894, con la premisa de “grandes incisiones, grandes cirujanos”, la cual conllevaba una gran morbilidad debido a la radicalidad del procedimiento quirúrgico. Esta conducta tuvo algunas modificaciones en cuanto a la disminución de la radicalidad quirúrgica durante las siguientes décadas, destacando principalmente las realizadas por cirujanos como Veronesi y Patey [5] donde el procedimiento se enfocaba a realizar mastectomía, así como la linfadenectomía axilar, considerado el sitio de metástasis loco regional del cáncer de mama.

En las últimas décadas, se ha realizado un esfuerzo enfocado en la desescalada del tratamiento quirúrgico sin comprometer el control oncológico y la sobrevida global, con el fin de disminuir las comorbilidades asociadas a la cirugía. La cirugía y su radicalidad no tendrían cambios tan significativos desde Halsted hasta el inicio de la era Fisheriana. Esta fue denominada así debido a las investigaciones de Bernard Fisher, que en 1994; por medio del estudio NSABP-B06 demostró la no inferioridad en cuanto a supervivencia en pacientes con cáncer de mama en estadios clínicos tempranos tratados con mastectomía radical modificada versus cirugía conservadora de la mama con radioterapia [6].

A partir de estas investigaciones, se demostró un gran interés por el manejo quirúrgico de la mama, llevando a investigar técnicas y manejo neoadyuvante y adyuvante para intentar la conservación de la glándula mamaria, el papel que los ganglios axilares tienen en la enfermedad y su tratamiento. La linfadenectomía axilar, parece tener un papel más importante en cuanto a la etapificación más que

el control locorregional y puede ser omitida en pacientes quienes se encuentren en enfermedades tempranas. De ahí surge la implementación de la biopsia del ganglio centinela para la sustitución de la linfadenectomía axilar [7], [8]. Con esta técnica, es posible tener el mismo resultado oncológico, pero reduciendo las morbilidades quirúrgicas asociadas como el dolor de miembro torácico, lesiones neurológicas y linfedema [9].

1.2. Antecedentes

Respecto al cáncer de mama, en caso de encontrarse actividad tumoral axilar positiva consiste en llevar a cabo una linfadenectomía para el manejo de la enfermedad metastásica regional. En caso contrario; es decir cuando clínicamente no hay actividad ganglionar o si se tiene un resultado negativo confirmado, el tratamiento de la axila puede ser mediante la biopsia con ganglio centinela, considerado como el primer sitio donde la actividad tumoral migra debido al drenaje linfático de la región. Siguiendo esta premisa, en caso de ser positivo a actividad tumoral, se realiza una linfadenectomía axilar completa, en caso contrario, no se realiza. La principal ventaja es que con esto se puede evitar la disección axilar completa y todas las morbilidades relacionadas al procedimiento [10]. Dichas complicaciones incluyen alteraciones estéticas, alteraciones en la funcionalidad del miembro torácico como la limitación de la movilidad y el linfedema, alteraciones psicológicas, disminución de la calidad de vida del paciente, entre otras.

En 2006 Mansel y cols. realizaron el estudio ALMANAC, el cual fue considerado como uno de los pioneros en estandarizar dicha técnica. El estudio tenía como objetivo valorar las comorbilidades que conlleva el uso de ganglio centinela versus la linfadenectomía axilar. Estas complicaciones incluyeron la limitación de movimientos de miembro torácico, calidad de vida y linfedema de extremidad, donde se observó una disminución del 13% al 5% comparando la linfadenectomía axilar ganglionar contra el ganglio centinela [9]. Los resultados de dicha prueba fueron alentadores y allanaron el camino para su implementación como tratamiento estándar.

Pese a la disminución de morbilidad asociada que se demostró en ALMANAC, existía incertidumbre respecto a la seguridad en cuanto a fines oncológicos de su uso. Múltiples investigaciones han reportado una eficacia de hasta 96.9% para la detección de actividad tumoral ganglionar, lo cual lo convierte en un procedimiento seguro para pacientes en etapas clínicas tempranas siempre y cuando no hayan recibido tratamiento neoadyuvante sistémico [11], [12].

El impacto que ha tenido la implementación de la técnica con ganglio centinela en el cáncer de mama resecable es enorme. Rescigno y colaboradores publicaron un estudio que abarcó desde 1998 al 2004 donde se reportó la incorporación del ganglio centinela al manejo de cáncer de mama operable, observando un incremento drástico de su uso en el cáncer de mama, con una tendencia del 11% hasta llegar a un 59%. También reportó un decremento de pacientes sometidos a la técnica convencional con linfadenectomía axilar, logrando el abandono de esta práctica de manera rutinaria, de 94% a tan solo 46% de las pacientes [13].

Continuando los esfuerzos para validar implementación rutinaria, en el 2010, Krag y colaboradores publicaron el estudio NSABP B-32; un ensayo clínico aleatorizado con el objetivo de valorar la seguridad de control oncológico del ganglio centinela versus la linfadenectomía axilar en pacientes con enfermedad ganglionar clínicamente negativa. El grupo reportó una tasa de falsos negativos (TFN) para la detección de actividad tumoral ganglionar de 9.8% por lo cual se considera como un margen seguro y adecuado para realizarlo de manera estándar [8].

En 2015, se publicó el ensayo clínico aleatorizado ALLIANCE (ACOSOG Z0011), el estudio incluyó a 856 pacientes con tumores T1 y T2 sin enfermedad ganglionar clínica, donde 446 fueron tratadas con ganglio centinela con uno y/o dos ganglios positivos y 445 en el grupo sometido a linfadenectomía axilar. Por medio de esta investigación se demostró la no inferioridad en cuanto a supervivencia a 10 años de seguimiento con un HR de 0.85 ((IC 95%, 0.62-1.17); P=0.32). Así mismo se

observó la no inferioridad de recaída regional a 10 años en los resultados de este estudio [14].

Basándose en que el principal objetivo de una linfadenectomía axilar es la etapificación de la enfermedad ganglionar, se empezó a cuestionar realizar la linfadenectomía axilar complementaria adicional a una mastectomía en pacientes quienes el ganglio centinela tuvieran un resultado con al menos dos ganglios positivos detectados. Esto fue planteado a partir del estudio prospectivo NSABP - B04 realizado por Fisher en 1994, en el cual argumentaban que una afección tumoral ganglionar confirmada, indica que la enfermedad probablemente ya se encontraba a nivel sistémico y por ende no disminuiría la sobrevida global [15].

En 2022 Gou publicó un estudio para valorar el impacto del ganglio centinela a través del tiempo y su implementación como manejo estándar, abarcando un periodo de seguimiento desde el 2000 hasta el 2016 con 41,996 pacientes intervenidas con ganglio centinela. Se observó que 34,940 pacientes solo tenían 1-2 ganglios positivos, observando un incremento franco del uso de la técnica con un 22.4% tratados en el 2000 a un uso en el 81.0% de los pacientes en el 2016. También se observó que no existe diferencia en la sobrevida del uso de ganglio centinela versus a pacientes que se les completó la linfadenectomía axilar con un HR de 1.02, aunque la linfadenectomía axilar complementaria si benefició a pacientes siempre y cuando tengan más de 3 ganglios positivos a actividad tumoral en el resultado de ganglio centinela [16] siendo estos resultados concordantes con el estudio ACOSOG Z0011.

A partir de los resultados alentadores sobre la seguridad y el control oncológico en la implementación del ganglio centinela como manejo estándar en estadios tempranos que no hayan tenido tratamiento neoadyuvante sistémico, se generó interés para realizar su uso en otros contextos, como para el uso en pacientes con neoadyuvancia previa. El uso de ganglio centinela en pacientes quienes han recibido quimioterapia previa es controversial debido principalmente a la teoría de que de acuerdo con la respuesta tisular linfática y tumoral así como la reacción desmoplásica y cicatrización resultante del tratamiento sistémico, se pudiera

modificar el comportamiento biológico tumoral y alterar el drenaje de las rutas linfáticas de diseminación tumoral, con lo cual buscar el primer relevo ganglionar sería poco confiable y no garantizaría obtener una adecuada etapificación [17].

Uno de los estudios pioneros en intentar validar el ganglio centinela en este escenario fue el NSABP B-27, el cual fue publicado en 2005 con el objetivo de comparar la eficacia del ganglio centinela en pacientes con quimioterapia neoadyuvante previa. Se diseñó considerando realizar en el mismo tiempo quirúrgico el ganglio centinela y posteriormente la disección axilar ganglionar, correlacionando ambas técnicas los autores lograron una tasa de detección de 84.8% con una tasa de falsos negativos de 10.7%. La conclusión del estudio es que no existía diferencia significativa en el diagnóstico al realizar ganglio centinela previo y posterior al tratamiento sistémico neoadyuvante [18].

Basándose en los resultados del NSABP B-27, en el 2013 se publicó el estudio clínico aleatorizado ALLIANCE (ACOSOG Z1071) con el fin de evaluar la seguridad del ganglio centinela en pacientes quienes habían recibido quimioterapia. Se incluyeron 756 pacientes con tumores T0 - T4, con enfermedad ganglionar regional confirmada. Este estudio reportó una TFN de 12.6%, la cual no logró llegar al parámetro mínimo de seguridad aceptado de acuerdo a estudios en pacientes sin neoadyuvancia, el cual según NSABP B-27 es del 10%. Este resultado concluyó en una contradicción para que el ganglio centinela en neoadyuvancia se considerara un estándar de tratamiento alternativo [19].

Posteriormente se publicó el estudio multicéntrico SENTINA realizado por Kuehn y colaboradores, siendo un estudio considerado con alto poder estadístico debido a su excelente diseño, el cual distribuyó a los pacientes sometidos a tratamiento en cuatro brazos. En el brazo de pacientes sometidas previamente a tratamiento sistémico neoadyuvante (Brazo C) se les realizó ganglio centinela y demostró una tasa de detección de actividad tumoral ganglionar (verdadero positivo) de 99.1%. En pacientes quienes tuvieron una respuesta patológica completa ganglionar obtuvieron una tasa de detección de 80.1% y una tasa de falsos negativos de 14.2%,

lo cual también se consideró muy alejado del objetivo que se había fijado con el NSABP-B27 [20].

En 2015, Boileau y cols publican el estudio SN-FNAC donde 153 pacientes fueron sometidas a tratamiento con ganglio centinela posterior a tratamiento sistémico neoadyuvante con una TFN de 8.4%. Los autores adjudican que una de las principales herramientas para lograr una detección de falsos negativos tan buena fue gracias a utilizar inmunohistoquímica en las muestras obtenidas del ganglio centinela, con esto se logró aumentar el rendimiento, concluyendo que con dicho tratamiento podrían evitar hasta un 30.3% de linfadenectomías axilares, ya que teóricamente estos pacientes alcanzarán una respuesta patológica completa después del tratamiento sistémico [21].

En el 2021, se realizó un estudio descriptivo en el Hospital Juárez de México con 08 pacientes tratadas con ganglio centinela posterior a tratamiento sistémico adyuvante, el cual se enfocó en las características biológicas del tumor de las pacientes de esta institución. Debido al tamaño de muestra y el análisis de datos, los aspectos estadísticos se encuentran limitados por lo que se reportó una sensibilidad de 50% para el diagnóstico y un 100% de especificidad, siendo esto discordante ante la literatura universal publicada [20]–[22].

En el 2023, Vázquez y colaboradores realizaron una revisión sistemática y meta análisis basados en 20 estudios donde se investigó el ganglio centinela en pacientes con quimioterapia neoadyuvante por medio de un análisis multivariado. El reporte respecto a las tasas de falso negativo ajustado fue de 14% (IC 95% 0.11 – 0.17), donde se incluyeron estudios con TFN reportadas desde 0% hasta 36%. La tasa de identificación de ganglio centinela media fue de 89% (IC 95% 0.86 – 0.92) con una certeza diagnóstica hasta del 92% (IC 95% 0.90 – 0.94), logrando esta cifra cuando se extraía más de un ganglio centinela. Se observó mayor detección en los estudios donde se utilizó la combinación de colorante con radiotrazador versus colorante solo (89.5% vs 76.9%). Se reportó también una similitud de identificación de ganglio centinela en pacientes clínicamente con N1 y N2 [22].

1.3. Fisiopatología

La circulación linfática es uno de los principales complementos del sistema sanguíneo en cuanto al mantenimiento de la homeostasis del cuerpo. El sistema linfático se encarga del balance de los fluidos y el transporte intersticial de las proteínas. El plasma y las proteínas que se extravasan de los vasos y capilares, se colectan en el espacio intersticial y son regresadas al flujo sanguíneo [23].

Las características de la fisiología linfática sirven como ruta primaria para la metástasis celular tumoral. A medida que existe un incremento del tamaño del tumor, provoca que la presión del fluido intersticial intratumoral también aumente. Este líquido se libera hacia el sistema linfático, el cual es mucho más permeable que el sistema vascular, es por ello que es una ruta más fácil de propagación tumoral [24].

La invasión metastásica a los ganglios linfáticos inicia desde el tejido tumoral y se propaga por la vía aferente hacia los senos subcapsulares, posteriormente invaden la médula y luego el tejido perihiliar. El incremento de las presiones microvasculares, aumentan la permeabilidad del tejido ganglionar y con ello continúa la migración hacia otros ganglios linfáticos [25].

La actividad tumoral ganglionar es el factor pronóstico más importante para los pacientes con cáncer de mama temprano. Se define al ganglio centinela como el primer relevo ganglionar a donde el tumor tiene su drenaje linfático. La diseminación linfática depende principalmente de la linfangiogénesis, inmunomodulación y la angiogénesis, siendo el primer y más importante evento para el inicio de la metástasis linfática [26]. Los eventos que comprenden la angiogénesis son conceptos como la remodelación vascular y una compleja secuencia de modificaciones en el microambiente linfático, conllevando a la infiltración de tejidos peritumorales y la disrupción de la microvascularidad de los canales linfáticos [27].

1.4. Aspectos técnicos del ganglio centinela

La biopsia con ganglio centinela es una técnica mínimamente invasiva la cual se realiza para la búsqueda de los primeros ganglios que reciben el drenaje linfático de la región donde se encuentra el tumor, esto nos permite remover pocos ganglios de las cadenas linfáticas, evitando realizar una disección ganglionar total. Al efectuar adecuadamente el ganglio centinela, nos permite conocer el estado de metástasis regional linfática y ganglionar del tumor, con esto se permite etapificar el tumor y por consiguiente, dar el tratamiento adecuado. Se puede realizar su detección aproximadamente hasta en el 90% de los casos [28][29].

El rendimiento del ganglio centinela puede ser afectado por factores como la técnica con la que se realiza, la experiencia del cirujano, el uso de marcadores inmunohistoquímicos en la revisión de patología y la aplicación de radiotrazadores y/o colorantes. Se estima que realizar al menos 30 procedimientos de ganglio centinela por cirujano otorgue hasta un 90% de sensibilidad y especificidad para obtener la cosecha necesaria, la cual se considera de al menos 3 ganglios [12] [30].

Recientemente, la ultraetapificación ganglionar ha logrado mejorar el rendimiento diagnóstico del ganglio centinela e introducir nuevas cuestiones para su uso, como la detección de micrometástasis entre otras cosas. Esta consiste en 3 pasos: corte y segmentación serial, análisis inmunohistoquímico y el uso de la cadena de reacción de la polimerasa (PCR) con transcriptasa reversa [31], por lo cual es fácil asumir que tenga un mejor rendimiento comparado a la técnica convencional de la hematoxilina - eosina. En cuanto al uso de radiotrazadores y colorantes, la primera aplicación fue con azul de isosulfán al tejido peritumoral realizado por Giuliano para con esto poder seguir la ruta linfática de diseminación [32].

Posteriormente se implementó el uso de radiocoloide o radiotrazador con linfogammagrafía utilizando tecnecio 99, el cual actualmente se considera como el estándar de oro para el ganglio centinela [31], este se aplica en la dermis periareolar y su principal ventaja ante otros trazadores como verde de indoscianina es que

permite realizar una búsqueda de la dirección hacia donde se encuentra el ganglio centinela incluso antes de una incisión a la piel [10]. La primera descripción de la aplicación de radiotrazador y colorante simultáneo fue realizada por Morton en 1992, el cual ha sido validado para el ganglio centinela en el cáncer de mama [25].

En el 2016 se publicó una revisión sistemática de 24 estudios sobre el uso únicamente con colorante versus colorantes con radioisótopos en ganglio centinela. El estudio reportó un mayor rendimiento de la combinación de colorante con radioisótopos marcados, con un OR de 2.03 (CI 95% 1.53 – 2.69, $p=0.05$). El estudio también hace alusión a que no existe una diferencia estadísticamente significativa cuando se usa en paciente con quimioterapia neoadyuvante previa (OR 1.64, IC 95% 0.82 – 3.27, $P= 0.05$) ni reducción de la tasa de falsos negativos [33].

1.5. Complicaciones asociadas a procedimientos

Debido a las nuevas estrategias para el manejo y tratamiento del cáncer de mama, la sobrevida ha aumentado considerablemente a través de los años. Si bien el principal objetivo del tratamiento oncológico es la sobrevida, es indispensable realizar un tratamiento el cual tenga como objetivo intentar evitar o reducir el riesgo de morbilidad asociada, así como el impacto negativo en los aspectos psicológicos y funcionales en el paciente.

El linfedema es una morbilidad asociada al tratamiento muy frecuente en las pacientes con cáncer de mama. Se acepta una prevalencia promedio del 30% de pacientes tratadas que desarrollan esta complicación, sin embargo los datos varían ampliamente desde un 2 a un 83% [34]. Esta se debe a la obstrucción de los conductos linfáticos, pudiendo ser atribuida al cáncer, al tratamiento con cirugía, radiación, entre otras causas, lo cual conlleva a una estasis linfática en el miembro torácico, con aumento de la presión de líquido intersticial [35]. Los síntomas relacionados al linfedema son aumento de volumen de la extremidad, dolor, sensación de malestar, pesantez, limitación al movimiento, disestesias, entre otras

percepciones nociceptivas. Esta complicación puede presentarse un par de semanas posterior al evento desencadenante o incluso después de varios años sin síntomas evidentes, aunque la mayoría se presentará antes de los 18 meses [36].

La linfadenectomía axilar, considerado como estándar, conlleva una morbilidad significativa en los pacientes. En 2023, Che Bakri y colaboradores publicaron un meta análisis donde se analizaron 67 estudios incluyendo ensayos clínicos aleatorizados y estudios observacionales, comparando la morbilidad asociada en la linfadenectomía axilar y el ganglio centinela en cáncer de mama. En cuanto al linfedema y el dolor, se reportó una presencia en el grupo tratado con linfadenectomía axilar del 24.2% (IC 95% 12.1 – 36.3 $p=0.005$) mientras que en el grupo tratado con ganglio centinela fue del 13.7% (IC 95% 10.5 – 16.8 $p=0,005$). Se reporta también la limitación al rango de movimiento de la extremidad superior con 30.9% en linfadenectomía axilar y 15.2% en los pacientes de ganglio centinela, así como la pérdida de fuerza del miembro torácico de 29.8% versus 17.1%. Se midió también la calidad de vida relacionada a la salud posterior al tratamiento, con una mejoría del 15% favoreciendo al ganglio centinela [37].

2. Justificación

El ganglio centinela es un procedimiento diagnóstico y terapéutico el cual se encuentra ampliamente respaldado en pacientes con estadios clínicos tempranos, con un adecuado resultado oncológico, sin embargo, los resultados en los pacientes quienes han sido sometidos previamente a tratamiento con quimioterapia neoadyuvante se considera controversial debido a la alta tasa de falsos negativos reportados en la literatura universal. El presente trabajo de investigación se centra en valorar el rendimiento del ganglio centinela para que los pacientes puedan obtener el beneficio de no llevar a cabo una linfadenectomía axilar, procedimiento en el cual se encuentran asociadas múltiples morbilidades. Esto requiere una

adecuada tasa de falsos negativos para así no comprometer los resultados oncológicos. En el Hospital Juárez de México contamos con atención a pacientes de mama, quienes podrían verse beneficiadas de la validación del procedimiento.

3. Pregunta de investigación

¿Cuál es el rendimiento diagnóstico del ganglio centinela aplicado a pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos quienes previamente han sido sometidos a quimioterapia neoadyuvante en el Hospital Juárez de México?

4. Objetivo general

Valorar el rendimiento del ganglio centinela en el Hospital Juárez de México a pacientes quienes ya hayan sido sometidos a tratamiento sistémico neoadyuvante, esto con el fin de etapificar y tratar los ganglios axilares, lo cual potencialmente evitará la morbilidad asociada a la linfadenectomía axilar.

4.1. Objetivos específicos:

Determinar rendimiento diagnóstico del de ganglio centinela en pacientes sometidas a tratamiento sistémico neoadyuvante. Describir tasas de valor predictivo y falsos negativos.

Describir los aspectos clínicos de los pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en el Hospital Juárez de México.

Describir las características y el comportamiento tumoral de los pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en el Hospital Juárez de México.

5. Material y métodos

5.1 Diseño de la investigación:

Se realizó un estudio experimental en una serie de casos sometidos a un procedimiento diagnóstico y terapéutico.

5.2 Definición de la población: Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama sometidas a quimioterapia neoadyuvante, con tamaño tumoral T0, T1, T2 y T3 y estado ganglionar N0 y N1, realizadas en el Hospital Juárez de México desde marzo del 2021 a octubre del 2022

5.3. Criterios de selección.

- Criterios de inclusión:
 - Pacientes con diagnóstico cáncer de mama. Tamaño tumoral T0, T1, T2 y T3 y estado ganglionar N0 o N1. Pacientes tratadas previamente con quimioterapia neoadyuvante. Posteriormente serán sometidas a ganglio centinela y linfadenectomía axilar.
- Criterios de no inclusión:
 - Pacientes quienes no concluyeron el seguimiento en el Hospital Juárez de México.
 - Carcinoma de mama inflamatorio.
- Criterios de Eliminación:
 - Pacientes con hipersensibilidad a azul patente o renio.

- - Pacientes quienes no puedan concluir el tratamiento previamente descrito.

5.4 Variables:

- Variables sociodemográficas:

<u>VARIABLE</u>	<u>TIPO DE VARIABLE</u>	<u>RANGO</u>
<u>Edad</u>	Cualitativa ordinal	Menores de 40 años. Mayores de 40 años.
Sexo	Cualitativa dicotómica	Masculino Femenino
Expediente clínico	Cualitativa nominativa	<u>0 - 1800000</u>
Antecedentes de terapia hormonal	Cualitativa dicotómica	Si No
Índice de masa corporal	Cualitativa ordinal	<u>16 – 18.4</u> <u>18.5 – 24.9</u> <u>25 – 29.9</u> <u>30 o mayor</u>
Antecedente de radioterapia	Cualitativa dicotómica	Positivo Negativo

- Variables de estudio:

<u>VARIABLE</u>	<u>TIPO DE VARIABLE</u>	<u>RANGO</u>
Localización	Cualitativa ordinal	CSE: Cuadrante supero externo CSI: Cuadrante supero interno. CIE: Cuadrante ínfero externo. CII: Cuadrante ínfero interno.
Tamaño tumoral	Cualitativa ordinal	T0: no existe prueba de tumor primario. T1: El tumor mide menor o igual a 20 mm en su mayor dimensión. T2: El tumor mide mayor a 20 mm, pero menor o igual a 50 mm en su mayor dimensión. T3 : Tumor mide más de 50 mm en su mayor dimensión
Receptores hormonales	Cualitativo dicotómica	Receptores Estrógeno Receptores de progesterona
Ki 67	Cualitativa ordinal	1.0% a 14% 2. 15% a 50% 3. Mayor 50%

Estado HER 2	Cualitativa nominal	Positivo Negativo Indeterminado
Invasión linfovascular	Cualitativo dicotómica	Presente Ausente
Estadio ganglionar	Cualitativo dicotómica	N0: Ausencia de adenopatías palpables. N1: Metástasis ganglionares axilares homolaterales móviles palpables
Cirugía realizada	Cualitativa nominal	1.Mastectomía radical modificada 2.Cuadrantectomia 3.Cirugía conservadora
Ganglios resecados (Ganglio centinela)	Cualitativa dicotómica	1. Menos de tres 2. Tres o más

5.5 Técnicas y procedimientos para recolección de información

Se consultará el expediente clínico del Hospital Juárez de México. Se realizará una recolección de datos de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama las cuales reciben tratamiento con quimioterapia neoadyuvante. Posteriormente serán sometidos a biopsia de ganglio centinela y linfadenectomía axilar. Los pacientes incluidos se encuentran en el periodo comprendido de 01 de marzo de 2021 a 01 de Octubre de 2022. Los pacientes serán todos aquellos que cumplan los criterios de inclusión para su posterior análisis.

6. Análisis de datos

El análisis estadístico de los datos obtenidos fue realizado con el programa SPSS v25.0, mediante la siguiente forma:

- **Descriptivo:** Se calculó la media como medida de tendencia central y la desviación estándar como medida para la dispersión para las variables cuantitativas. Las variables cualitativas se reportaron como frecuencia y porcentaje.
- **Validación de rendimiento de prueba diagnóstica:** Se reporta la sensibilidad, especificidad, tasas de falsos positivos y tasa de falsos negativos. Se reportan sus intervalos de confianza al 95%.

7. Consideraciones éticas

El presente trabajo se realizó conforme a los lineamientos establecidos por los artículos 96 y 100 del reglamento que dictamina la ley general de salud. Esta investigación se considera de riesgo mínimo para los pacientes quienes participarán de acuerdo al capítulo I, título segundo en el artículo 13 y 18, así mismo basado en el artículo 28, 29 y 30 del capítulo II.

8. Resultados

Durante el periodo de marzo 2021 a octubre del 2022 se reclutaron a 24 pacientes para nuestro estudio, de las cuales recibieron tratamiento neoadyuvante. Solo en 17 pacientes se realizó el procedimiento de biopsia con ganglio centinela posterior a la neoadyuvancia, el resto no cumplieron con criterios de inclusión (falta de insumos e infraestructura para ganglio centinela).

Dentro de los tratamientos sistémicos neoadyuvantes, se realizó a libre decisión por parte del personal de oncología médica, conformado por tres médicos. 10 de los 17 pacientes sometidos a ganglio centinela fueron realizados por parte de la misma cirujana con experiencia requerida en cuanto a la ejecución de la técnica, los siete restantes fueron realizados por parte de médicos residentes de oncología. En 13 de los 17 casos se realizó el ganglio centinela con uso combinado de trazadores (colorante y radiocoloide), los cuatro restantes se realizaron solo con radiotrazador. La cosecha ganglionar promedio del ganglio centinela fue de 3 ganglios (3.35). La administración de dichos trazadores fueron aplicados en la dermis periareolar. Para garantizar el tratamiento considerado como estándar de oro, todas las pacientes que fueron sometidas a biopsia con ganglio centinela fueron llevadas a linfadenectomía axilar complementaria en el mismo tiempo quirúrgico.

Resultados de los aspectos clínicos del paciente y características del tumor.

En promedio, la edad de diagnóstico de las pacientes fue de 51.6 años, una mediana detectada de 50 años, con rango mínimo de 29 y máximo de 78 años.

La distribución por estadios clínicos acorde a la TNM octava edición de las pacientes fue de: estadio clínico IIA: 23.52% (n=4), estadio clínico IIB de 47.04% (n=8) y IIIA de 29.41% (n=5).

La lateralidad de la mama observada en la muestra fue de 41.17% (n=7) en mama derecha y 58.83% (n=10) en mama izquierda. En cuanto a la topología por cuadrantes de la mama, se ubicaron 41.17% (n=7) en cuadrante superior externo, 23.52% (n=4) en cuadrante inferior externo y 17.64% (n=3) en cuadrante inferior interno (Tabla 1).

Etapa clínica	n=17	%
IIA (T2N0M0)	4	23.52
IIB (T2N1M0)	8	47.04
IIIA (T3N1M0)	5	29.41
Lateralidad (mama)	n=17	%
Izquierda	7	41.17
Derecha	10	58.83
Topografía (cuadrante)	n=17	%
Superior externo	7	41.17
Superior interno	4	23.52
Inferior interno	3	17.64
Inferior externo	NA	NA

En cuanto al subtipo molecular del tumor, se demostró por inmunohistoquímica que la mayoría de los tumores (64.70%, n=11) corresponden a luminal B, de ellos el 29.41% (n=5) con mutación del receptor her2/neu. El porcentaje de subtipo luminal A es del 11.7% (n=2) y 17.64% (n=3) con subtipo de triple negativo. Un caso se presentó como her2/neu sobreexpresado (5.88%).

De nuestra serie, los tumores se presentaron con un 52.94% de grado histológico 2, mientras que el 41.17% corresponde a grado histológico 3 y solo el 5.88% de grado 1. En cuanto a la infiltración linfovascular, el 41.17% se encontró positivo, mientras que la infiltración neurovascular fue positiva en el 23.52% de los tumores (Tabla 2).

Tabla 2. Características biológicas del tumor

Subtipo molecular		
	n=17	%
Luminal A	2	11.7
Luminal B her2/neu -	6	35.29
Luminal B her2/neu +	5	29.41
her2/neu sobreexpresado	1	5.88
Triple negativo	3	17.64
Grado histológico		
Grado 1	1	5.88
Grado 2	9	52.94
Grado 3	7	41.17
Infiltración linfovascular		
Positivo	7	41.17
Negativo	10	58.83
Infiltración neurovascular		
Positivo	4	23.52
Negativo	13	86.48

Resultados de respuesta tumoral ante tratamiento neoadyuvante

La tasa de respuesta patológica completa del tumor al tratamiento neoadyuvante (T) fue del 47.05% (n=8). La tasa de respuesta parcial al tratamiento fue de 41.17% (n=7) y los pacientes quienes no tuvieron respuesta e incluso progresaron en cuanto a volumen tumoral fue del 11.76% (n=2). Es de suma importancia aclarar que en cuanto a estas

comparaciones, las medidas obtenidas previo a tratamiento fueron clínicas y medidas obtenidas de la respuesta al tratamiento se realizaron en la pieza de patología, por lo cual evidentemente son más precisas.

La tasa de conversión de enfermedad ganglionar positiva a negativa posterior al tratamiento sistémico neoadyuvante fue comparada utilizando una biopsia por aspiración de aguja fina previo al tratamiento y contrastándola respecto al resultado de patología de la linfadenectomía, concluyendo que existió una respuesta patológica completa al tratamiento (ypN) del 64.61% (n=11).

Rendimiento de ganglio centinela

La sensibilidad (verdadero positivo) de diagnóstico del ganglio centinela fue de 69.2% (IC 95% 38.5 - 90.9). La especificidad (verdadero negativo) de diagnóstico fue de 75% (IC 95% 19.4 - 99.4). De los pacientes quienes contaban con un ganglio centinela negativo, pero en el reporte patológico definitivo la disección axilar ganglionar fue positiva (tasa de falso negativo) fue del 30.7% (IC 95% 9.0 – 61.4). En los pacientes quienes el ganglio centinela se reportó como positivo, pero en la pieza final de la linfadenectomía se reportó como negativo (tasa de falso positivo) fue de 25.0% (IC 95% 0.6 – 80.6).

9. Discusión

La investigación presentada se basa en pacientes del Hospital Juárez de México quienes fueron diagnosticadas con cáncer de mama las cuales se sometieron a tratamiento con quimioterapia neoadyuvante y posteriormente llevados a biopsia de ganglio centinela. El objetivo de esta investigación es que si bien el ganglio centinela esta muy bien respaldado en pacientes con cáncer de mama sin neoadyuvancia, existe mucha controversia para la implementación del ganglio centinela en pacientes quienes ya han sido sometidos a tratamiento sistémico. Se ha observado que los pacientes que se encuentran en estadios clínicos avanzados y son sometidos a mastectomía radical tienen un impacto negativo en la calidad de vida y las morbilidades asociadas al procedimiento.

En nuestra investigación, reunimos a 24 pacientes, de los cuales solo 17 concluyeron el tratamiento completo, es decir; tratamiento sistémico neoadyuvante seguido de biopsia de ganglio centinela. Todos los pacientes fueron sometidos a una linfadenectomía axilar para garantizar el tratamiento considerado como estándar de oro y que no se exponga a un tratamiento que se considere alternativo.

La edad promedio de nuestros pacientes fue de 51.6 años, el cual se encuentra acorde con el promedio nacional reportando en 2016 en promedio a los 52.5 años

y mundial a los 56 años, considerando que la edad de mayor riesgo e incidencia es a partir de los 50 años [38]–[40].

Acerca de la localización del tumor, en nuestra serie encontramos una lateralidad de la mama derecha de un 58.83% e izquierda en un 41.17% no se observaron casos de bilateralidad, aunque un caso se presentó como metacrónico. Dichas cifras corresponden a las reportadas en la literatura internacional. En 2022 Shah y colaboradores reportaron una lateralidad de cáncer de mama invasivo en mama izquierda con 44.5 y 53.8% en la mama derecha, así como presentación bilateral en 1.7%, aunque no se ha observado una franca asociación pronóstica respecto a la lateralidad del tumor [41]. En cuanto a la localización por cuadrantes de la mama, encontramos que la mayoría de los tumores se ubicó en el cuadrante superior externo (41.17%) seguido de cuadrante superior interno (23.52%) y del cuadrante inferior interno (17.64%). Nuestra muestra no obtuvo pacientes con tumor en cuadrante inferior externo. Los datos presentados se encuentran concordantes respecto a la literatura universal la cual describe la mayoría de los tumores son ubicados en el cuadrante superior externo de 51-70%, seguido del cuadrante inferior interno aproximadamente de 14% [41], [42]. Se ha propuesto que podría deberse a alteraciones genómicas por cuadrantes. Ellsworth y cols. investigaron dicha teoría, encontraron que existe mayor inestabilidad genómica en el cuadrante superior externo, especialmente en el cromosoma 8p22-21.3, lo cual podría intervenir con el ambiente tumoral y la mayor susceptibilidad a cancerización de campo del cuadrante.

Rummell y cols., demostraron que a diferencia de la lateralidad de la mama, la localización en cuadrante superior externo del tumor ha demostrado una asociación pronóstica favorable en cuanto a la sobrevida. En contraste, la localización central o cercana al pezón les confiere una peor sobrevida, mayor tamaño tumoral al diagnóstico ($p=0.001$), mayor capacidad metastásica ($p=0.001$) y aumento de la mortalidad ($p=0.011$) [43].

En el 2000, Perou et al. propusieron la clasificación molecular de la mama, la cual por medio de un estudio con microarreglos de 37 pacientes con cáncer de mama, pudieron clasificarlos respecto a las características biológicas. Dicha clasificación reemplazó a la histopatología en cuanto a la importancia para el tratamiento, pronóstico y comportamiento biológico del tumor. Estos 4 subgrupos moleculares inicialmente fueron descritos como “luminal, basal like, her2 enriched like y normal breast like” [44]. Posteriormente se realizó una división del subtipo Luminal en A y B, así como el subtipo “triple negativo” los cuales poseen diversos perfiles de expresión y diferente pronóstico [45]. El subtipo molecular Luminal es el más preponderante, con aproximadamente 70% de los casos. La mutación de her2/neu se observa en aproximadamente en 10-15% y el triple negativo en un 20% [46].

En nuestra serie la mayoría de los pacientes se encontraban en parámetros dentro del promedio reportado, con 76.4% de los casos, de ellos el 29.41% con subtipo luminal B her2/neu positivo. Contamos con 5.88% de los pacientes con her2/neu sobreexpresado y un 17.64% de los pacientes con el subtipo triple negativo. Para conocer el subtipo molecular, se requiere realizar pruebas con marcadores inmunohistoquímicos ya que, el determinar y clasificar estos subtipos se consideran mandatorios para la estratificación de riesgo gracias a que son una poderosa herramienta para guiar el tratamiento hormonal y/o terapia blanco, la conducta terapéutica así como su enorme valor pronóstico [47].

El grado histológico hace referencia al grado de diferenciación celular, lo cual nos habla del patrón de crecimiento, índice proliferativo y agresividad del tumor. Nuestra serie obtuvo 52.94% de grado histológico 2, grado histológico 3 de 41.17% y grado histológico 1 del 5.88%. Se ha demostrado que el grado histológico se encuentra ligado también al subtipo molecular del tumor, concordando con la mayor agresividad tumoral. En el 2017, Ehinger y colaboradores publicaron un estudio donde se analizaron 671 pacientes y la relación del subtipo biológico con el grado histológico, en los subtipos “luminal A” se encontró que el 90% de los tumores son grado histológico 1, mientras que en el subtipo “luminal B” el 87% de los tumores fueron clasificados como grado histológico 2 y 3 [48].

Al analizar al subtipo molecular y el grado histológico de nuestros resultados, el 64.7% corresponden a Luminal B y solo el 11.7% a Luminal A, mientras que la distribución de los grados histológicos de nuestros pacientes el 94.11% se clasificaron como grado 2 y 3 mientras que el grado 1 corresponde al 5.88% (Tabla 2). Podemos observar que existe una relación similar a la reportada por Ehinger en cuanto a mayor grado histológico, mayor agresividad del subtipo molecular.

La infiltración linfovascular presente que observamos en nuestros resultados fue del 41.17%. Houvenaeghel y colaboradores realizaron un estudio en 17,322 pacientes para la identificación de invasión linfovascular, reportando presencia del mismo en 24.3% de la muestra. La presencia linfovascular esta asociada a un impacto negativo pronóstico en la sobrevida global (HR 1.34), sobrevida libre de enfermedad (1.31) y sobrevida libre de metástasis (HR 1.41) ($p=0.0001$). Además, los pacientes observaron que el impacto negativo parece no afectar significativamente en pacientes con subtipo molecular "Luminal A" o en pacientes con grado histológico 3 quienes fueron tratados con quimioterapia adyuvante [49].

En cuanto a la invasión perineural, Narayan en el 2021 realizó un estudio en 8,864 pacientes donde reportó una presencia de 15.6% con un seguimiento de 6.3 años. Reportó una recurrencia locorregional de 7.1% (IC 95% 5.5 - 9.1) en las pacientes con invasión perineural positiva a comparación de 4.7% (IC 95% 4.2 – 5.3 $p=0.01$) en pacientes quienes no tenían invasión [50]. En nuestra serie, se observó una presentación mayor que la habitual, siendo presente en el 23.52% de los tumores.

Rendimiento de biopsia del ganglio centinela.

El rendimiento diagnóstico del ganglio centinela se ve afectado por diversos factores, entre ellos, la experiencia del cirujano efector, el uso de inmunohistoquímica en la revisión histopatológica y el uso de doble trazador varía desde un 76.9 hasta un 89.5% [22]. En todos nuestros pacientes se utilizó doble radiotrazador durante la biopsia del ganglio centinela. La revisión histopatológica

del ganglio centinela, así como la linfadenectomía axilar se realizó con inmunohistoquímica. Las pacientes que se encontraban con ganglios clínicamente positivos, fueron biopsiadas por aspiración con aguja fina para corroborar la infiltración tumoral. Se realizó la prueba del ganglio centinela e inmediatamente posterior a la misma, se realizó la linfadenectomía axilar independientemente del resultado del ganglio centinela. Se corroboró por medio de inmunohistoquímica en la pieza definitiva la afección ganglionar y la precisión del ganglio centinela contrastando el resultado obtenido durante el estudio transoperatorio con la revisión patológica de los ganglios. Definimos el rendimiento diagnóstico como la concordancia de la actividad tumoral en el ganglio centinela y que exista actividad tumoral en la pieza patológica definitiva, así como lo contrario, obtener un resultado del ganglio centinela negativo y que este persista en el estudio patológico definitivo. Encontramos que en 13 de nuestros pacientes se pudo obtener el rendimiento adecuado (verdadero positivo de 69.2% (IC 95% 38.5-90.9) y verdadero negativo de 75% (IC 95% 19.4 – 99.4)).

El conflicto del ganglio centinela recae en las altas tasas de falsos negativos que se reporta en la literatura, es decir, que el ganglio centinela sea negativo, pero en el resultado definitivo de patología el resultado sea negativo. Dicho escenario tendría un efecto negativo en la paciente, ya que serán sub tratadas o en el mejor de los casos, reintervenidas para realizar la linfadenectomía axilar y realizar una adecuada etapificación.

En nuestra serie, obtuvimos un falso negativo de 30.7% (IC 95% 9.0 – 61.4). Existen múltiples factores por los cuales se puede obtener una TFN alta. El estudio SENTINA atribuye una relación directa del aumento de TFN con la cosecha ganglionar, sobre todo si es menor a 3 ganglios, Kuehn y colaboradores reportan TFN de 24.3% cuando se obtuvo un ganglio, 18.5% cuando se obtuvieron dos ganglios y TFN menor de 10% cuando se obtienen 3 o más ganglios. Así mismo, el uso de 3 ganglios o más y la combinación de dos trazadores en el ganglio centinela, permiten una TFN tan baja hasta de 8.6% [20]. En nuestra serie, se obtuvo en promedio 3 ganglios por ganglio centinela y se realizó el uso de doble trazador en 13 de los 17 pacientes, esto debido a desabasto de insumos. Es necesario

considerar que el 41.17% de los pacientes sometidos a ganglio centinela fueron realizados por médicos residentes, los cuales por estar formación no cuentan con la experiencia requerida, por lo cual la identificación del ganglio centinela puede ser comprometida [12]. También cabe la pena mencionar que desafortunadamente no contamos con el insumo ni infraestructura para realizar ultraetapificación del ganglio centinela.

Entre los puntos de áreas de oportunidad para mejora de nuestro estudio, tenemos principalmente la limitación que existe en la muestra que obtuvimos, ya que disminuye considerablemente el poder estadístico. El bajo reclutamiento es atribuible principalmente a la disminución de volumen de pacientes y la dificultad para la reactivación del área quirúrgica, ya que el Hospital Juárez de México, institución donde se realizó el estudio, fue referencia de primera línea para la atención de pacientes con COVID-19 durante la pandemia del SARS COV2.

10. Conclusiones

En cuanto a la alta tasa de TFN, el uso de trazadores doble y la ejecución quirúrgica por personal con mayor experiencia en la técnica pudieran mejorar el rendimiento del estudio. Es necesario que continúen realizándose más estudios con diseños adecuados para que el poder estadístico le otorgue confiabilidad.

La estandarización de uso y disponibilidad de los trazadores, la selección adecuada de pacientes y la destreza quirúrgica son aspectos fundamentales para un rendimiento adecuado y con esto, la disminución de tasa de falsos negativos.

11. Bibliografía

- [1] H. Sung *et al.*, “Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries,” *CA Cancer J Clin*, vol. 71, no. 3, pp. 209–249, May 2021, doi: 10.3322/CAAC.21660.
- [2] G. e I. Instituto Nacional de Estadística, “INEGI mama,” *INEGI 2022.*, 2022. https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2022/EAP_CA_NMAMA22.pdf (accessed Mar. 22, 2023).
- [3] M. L. Czajka and C. Pfeifer, “Breast Cancer Surgery,” *British Journal of Medical Practitioners*, vol. 13, no. 1, p. 1, Feb. 2023, doi: 10.1093/med/9780198839248.003.0013.
- [4] Breasted JH, “The Edwin Smith Surgical papyrus,” *Chicago, Illinois: The University Chicago Press*, 1930.
- [5] Ritu. Lakhtakia, “A Brief History of Breast Cancer.,” *Sultan Qaboos University Med J*, Apr. 2014, Accessed: Mar. 22, 2023. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3997531/pdf/squmj1402-e166-169.pdf>
- [6] B. Fisher and S. Anderson, “Conservative surgery for the management of invasive and noninvasive carcinoma of the breast: NSABP trials. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project,” *World J Surg*, vol. 18, no. 1, pp. 63–69, Jan. 1994, doi: 10.1007/BF00348193.
- [7] G. Canavese *et al.*, “Sentinel node biopsy compared with complete axillary dissection for staging early breast cancer with clinically negative lymph nodes: Results of randomized trial,” *Annals of Oncology*, vol. 20, no. 6, pp. 1001–1007, Jun. 2009, doi: 10.1093/annonc/mdn746.
- [8] D. N. Krag *et al.*, “Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial,” *Lancet Oncol*, vol. 11, no. 10, pp. 927–933, Oct. 2010, doi: 10.1016/S1470-2045(10)70207-2.
- [9] R. E. Mansel *et al.*, “Randomized Multicenter Trial of Sentinel Node Biopsy Versus Standard Axillary Treatment in Operable Breast Cancer: The ALMANAC Trial,” *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, vol. 98, no. 9, pp. 599–609, May 2006, doi: 10.1093/JNCI/DJJ158.
- [10] N. U. Dogan, S. Dogan, G. Favero, C. Köhler, and P. Dursun, “The Basics of Sentinel Lymph Node Biopsy: Anatomical and Pathophysiological Considerations and Clinical Aspects,” *J Oncol*, vol. 2019, 2019, doi: 10.1155/2019/3415630.
- [11] A. E. Giuliano, R. C. Jones, M. Brennan, and R. Statman, “Sentinel lymphadenectomy in breast cancer,” *J Clin Oncol*, vol. 15, no. 6, pp. 2345–2350, 1997, doi: 10.1200/JCO.1997.15.6.2345.
- [12] U. Veronesi *et al.*, “A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer,” *N Engl J Med*, vol. 349, no. 6, pp. 546–553, Aug. 2003, doi: 10.1056/NEJM0A012782.

- [13] J. Rescigno, J. C. Zampell, and D. Axelrod, "Patterns of axillary surgical care for breast cancer in the era of sentinel lymph node biopsy," *Ann Surg Oncol*, vol. 16, no. 3, pp. 687–696, Mar. 2009, doi: 10.1245/S10434-008-0195-5.
- [14] A. E. Giuliano *et al.*, "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*, vol. 318, no. 10, pp. 918–926, Sep. 2017, doi: 10.1001/JAMA.2017.11470.
- [15] B. Fisher and S. Anderson, "Conservative surgery for the management of invasive and noninvasive carcinoma of the breast: NSABP trials. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project," *World J Surg*, vol. 18, no. 1, pp. 63–69, Jan. 1994, doi: 10.1007/BF00348193.
- [16] Z. Gou, X. Lu, M. He, and L. Yu, "Trends in axillary surgery and clinical outcomes among breast cancer patients with sentinel node metastasis," *The Breast: Official Journal of the European Society of Mastology*, vol. 63, p. 9, Jun. 2022, doi: 10.1016/J.BREAST.2022.02.014.
- [17] T. M. Breslin *et al.*, "Sentinel Lymph Node Biopsy Is Accurate After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer," <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.20.3480>, vol. 18, no. 20, pp. 3480–3486, Sep. 2016, doi: 10.1200/JCO.2000.18.20.3480.
- [18] E. P. Mamounas *et al.*, "Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: Results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol B-27," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 23, no. 12, pp. 2694–2702, Apr. 2005, doi: 10.1200/JCO.2005.05.188.
- [19] J. C. Boughey *et al.*, "Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial," *JAMA*, vol. 310, no. 14, pp. 1455–1461, Oct. 2013, doi: 10.1001/JAMA.2013.278932.
- [20] T. Kuehn *et al.*, "Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study," *Lancet Oncol*, vol. 14, no. 7, pp. 609–618, Jun. 2013, doi: 10.1016/S1470-2045(13)70166-9.
- [21] J. F. Boileau *et al.*, "Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study," *J Clin Oncol*, vol. 33, no. 3, pp. 258–263, Jan. 2015, doi: 10.1200/JCO.2014.55.7827.
- [22] J. C. Vázquez *et al.*, "The value of sentinel lymph-node biopsy in women with node-positive breast cancer at diagnosis and node-negative tumour after neoadjuvant therapy: a systematic review," *Clin Transl Oncol*, vol. 25, no. 2, pp. 417–428, Feb. 2023, doi: 10.1007/S12094-022-02953-1.
- [23] "Tanner: Medical physiology: Principles for clinical medicine - Google Académico." https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Medical+Physiology:+Principles+for+Clinical+Medicine&author=GA+Tanner&publication_year=2009& (accessed Apr. 12, 2023).
- [24] M. Fischer *et al.*, "Flow velocity of single lymphatic capillaries in human skin," *Am J Physiol*, vol. 270, no. 1 Pt 2, 1996, doi: 10.1152/AJPHEART.1996.270.1.H358.

- [25] M. Reintgen, L. Kerivan, E. Reintgen, S. Swaninathan, and D. Reintgen, "Breast Lymphatic Mapping and Sentinel Lymph Node Biopsy: State of the Art: 2015," *Clin Breast Cancer*, vol. 16, no. 3, pp. 155–165, Jun. 2016, doi: 10.1016/J.CLBC.2016.02.014.
- [26] S. Podgrabinska and M. Skobe, "Role of lymphatic vasculature in regional and distant metastasis," *Microvasc Res*, vol. 95, no. 1, p. 46, 2014, doi: 10.1016/J.MVR.2014.07.004.
- [27] R. A. A. Mohammed, S. G. Martin, M. S. Gill, A. R. Green, E. C. Paish, and I. O. Ellis, "Improved methods of detection of lymphovascular invasion demonstrate that it is the predominant method of vascular invasion in breast cancer and has important clinical consequences," *Am J Surg Pathol*, vol. 31, no. 12, pp. 1825–1833, Dec. 2007, doi: 10.1097/PAS.0B013E31806841F6.
- [28] M. R. Kell and M. J. Kerin, "Sentinel lymph node biopsy: Is now an established and widely available technique for breast cancer and melanoma," *BMJ: British Medical Journal*, vol. 328, no. 7452, p. 1330, Jun. 2004, doi: 10.1136/BMJ.328.7452.1330.
- [29] E. C. Hsueh, N. Hansen, and A. E. Giuliano, "Intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymph node dissection in breast cancer," *CA Cancer J Clin*, vol. 50, no. 5, pp. 279–291, Sep. 2000, doi: 10.3322/CANJCLIN.50.5.279.
- [30] L. Tafra *et al.*, "Multicenter Trial of Sentinel Node Biopsy for Breast Cancer Using Both Technetium Sulfur Colloid and Isosulfan Blue Dye," *Ann Surg*, vol. 233, no. 1, p. 51, 2001, doi: 10.1097/00000658-200101000-00009.
- [31] S. L. Chen, D. M. Iddings, R. P. Scheri, and A. J. Bilchik, "Lymphatic mapping and sentinel node analysis: current concepts and applications," *CA Cancer J Clin*, vol. 56, no. 5, pp. 292–309, Sep. 2006, doi: 10.3322/CANJCLIN.56.5.292.
- [32] A. E. Giuliano *et al.*, "Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial," *JAMA*, vol. 305, no. 6, pp. 569–575, Feb. 2011, doi: 10.1001/JAMA.2011.90.
- [33] P. S. He, F. Li, G. H. Li, C. Guo, and T. J. Chen, "The combination of blue dye and radioisotope versus radioisotope alone during sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a systematic review," *BMC Cancer*, vol. 16, no. 1, Feb. 2016, doi: 10.1186/S12885-016-2137-0.
- [34] S. C. Hayes, M. Janda, B. Cornish, D. Battistutta, and B. Newman, "Lymphedema after breast cancer: Incidence, risk factors, and effect on upper body function," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 26, no. 21, pp. 3536–3542, Sep. 2008, doi: 10.1200/JCO.2007.14.4899.
- [35] M. R. Fu and Y. Kang, "Psychosocial impact of living with cancer-related lymphedema," *Semin Oncol Nurs*, vol. 29, no. 1, pp. 50–60, Feb. 2013, doi: 10.1016/J.SONCN.2012.11.007.
- [36] B. Clark, J. Sitzia, and W. Harlow, "Incidence and risk of arm oedema following treatment for breast cancer: a three-year follow-up study From the Worthing and Southlands Hospitals NHS Trust, Worthing Hospital, UK," *Q J Med*, vol. 98, pp. 343–348, 2005, doi: 10.1093/qjmed/hci053.
- [37] N. A. Che Bakri *et al.*, "Impact of Axillary Lymph Node Dissection and Sentinel Lymph Node Biopsy on Upper Limb Morbidity in Breast Cancer

- Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis,” *Ann Surg*, vol. 277, no. 4, pp. 572–580, Apr. 2023, doi: 10.1097/SLA.0000000000005671.
- [38] S. A. * Autor *et al.*, “Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario,” 2015. [Online]. Available: www.elsevier.es/1665-9201/http://consensocancermamario.com.
- [39] S. Asiri, A. Asiri, S. Ulahannan, M. Alanazi, A. Humran, and A. Hummadi, “Incidence Rates of Breast Cancer by Age and Tumor Characteristics Among Saudi Women: Recent Trends,” *Cureus*, vol. 12, no. 1, Jan. 2020, doi: 10.7759/CUREUS.6664.
- [40] S. Łukasiewicz, M. Czezelewski, A. Forma, J. Baj, R. Sitarz, and A. Stanisławek, “Breast Cancer—Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies—An Updated Review,” *Cancers (Basel)*, vol. 13, no. 17, Sep. 2021, doi: 10.3390/CANCERS13174287.
- [41] A. Shah *et al.*, “Correlation Between Site and Stage of Breast Cancer in Women,” *Cureus*, vol. 14, no. 2, Feb. 2022, doi: 10.7759/CUREUS.22672.
- [42] V. Y. Sohn, Z. M. Arthurs, J. A. Sebesta, and T. A. Brown, “Primary tumor location impacts breast cancer survival,” *Am J Surg*, vol. 195, no. 5, pp. 641–644, May 2008, doi: 10.1016/J.AMJSURG.2007.12.039.
- [43] S. Rummel, M. T. Hueman, N. Costantino, C. D. Shriver, and R. E. Ellsworth, “Tumour location within the breast: Does tumour site have prognostic ability?,” *Ecancermedicalscience*, vol. 9, Jul. 2015, doi: 10.3332/ECANCER.2015.552.
- [44] C. M. Perou *et al.*, “Molecular portraits of human breast tumours,” *Nature* 2000 406:6797, vol. 406, no. 6797, pp. 747–752, Aug. 2000, doi: 10.1038/35021093.
- [45] T. Sørlie *et al.*, “Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications,” *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 98, no. 19, pp. 10869–10874, Sep. 2001, doi: 10.1073/PNAS.191367098/SUPPL_FILE/INDEX.HTML.
- [46] S. Łukasiewicz, M. Czezelewski, A. Forma, J. Baj, R. Sitarz, and A. Stanisławek, “Breast Cancer—Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies—An Updated Review,” *Cancers 2021, Vol. 13, Page 4287*, vol. 13, no. 17, p. 4287, Aug. 2021, doi: 10.3390/CANCERS13174287.
- [47] C. A. Parise, K. R. Bauer, M. M. Brown, and V. Caggiano, “Breast Cancer Subtypes as Defined by the Estrogen Receptor (ER), Progesterone Receptor (PR), and the Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) among Women with Invasive Breast Cancer in California, 1999–2004,” *Breast J*, vol. 15, no. 6, pp. 593–602, Nov. 2009, doi: 10.1111/J.1524-4741.2009.00822.X.
- [48] A. Ehinger *et al.*, “Histological grade provides significant prognostic information in addition to breast cancer subtypes defined according to St Gallen 2013,” *Acta Oncol*, vol. 56, no. 1, pp. 68–74, Jan. 2017, doi: 10.1080/0284186X.2016.1237778.
- [49] G. Houvenaeghel *et al.*, “Lymphovascular invasion has a significant prognostic impact in patients with early breast cancer, results from a large, national, multicenter, retrospective cohort study,” *ESMO Open*, vol. 6, no. 6, Dec. 2021, doi: 10.1016/J.ESMOOP.2021.100316.

- [50] P. Narayan *et al.*, "Perineural invasion as a risk factor for locoregional recurrence of invasive breast cancer," *Sci Rep*, vol. 11, no. 1, p. 12781, Dec. 2021, doi: 10.1038/S41598-021-92343-4.



Lista de Cotejo de Validación de Tesis de Especialidades Médicas

Fecha	06	julio	2023
	día	mes	año

INFORMACIÓN GENERAL (Para ser llenada por el área de Posgrado)				
No. de Registro del área de protocolos	Si	X	No	Número de Registro HJM 033/21-R
Título del Proyecto Evaluación diagnóstica de la biopsia de ganglio centinela después de la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos				
Nombre Residente	ALDO EDYAIR JIMÉNEZ HEREVIA			
Director de tesis	DRA. DENYS ELIZABETH DELGADO AMADOR			
Director metodológico	DR. CRUZ VARGAS DE LEÓN			
Ciclo escolar que pertenece	2023-2024	Especialidad	CIRUGÍA ONCOLÓGICA	
INFORMACIÓN SOBRE PROTOCOLO/TESIS (Para ser validado por la División de Investigación/SURPROTEM)				
VERIFICACIÓN DE ORIGINALIDAD	HERRAMIENTA	PLAGIUS	PORCENTAJE	7%
COINCIDE TÍTULO DE PROYECTO CON TESIS	SI	X	NO	
COINCIDEN OBJETIVOS PLANTEADOS CON LOS REALIZADOS	SI	X	NO	
RESPONDE PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	SI	X	NO	
RESULTADOS DE ACUERDO CON ANÁLISIS PLANTEADO	SI	X	NO	
CONCLUSIONES RESPONDEN PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	SI	X	NO	
PRETENDE PUBLICAR SUS RESULTADOS	SI	X	NO	
VALIDACIÓN (Para ser llenada por el área de Posgrado)				
Si	X	Comentarios: Su tesis queda validada para continuar con su proceso de titulación en Enseñanza.		
No				

VoBo.

SURPROTEM/DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN