



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL CENTRAL IGNACIO MORONES PRIETO

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

**FACTORES PRONÓSTICOS ASOCIADOS A LA PRESENCIA DE GANGLIO
CENTINELA POSITIVO EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA**

DR. CHRISTIAN ALEMAN MUÑIZ

ASESOR

DR. JOSÉ DE JESÚS ZERMEÑO NAVA
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA, ONCOLOGÍA GINECOLÓGICA.

CO – ASESORES

DR. ANTONIO AUGUSTO GORDILLO MOSCOSO
SUB-ESPECIALIDAD CARDIOLOGÍA
M. EN C. INVESTIGACIÓN CLÍNICA
DOCTOR EN CIENCIAS
PROFESOR INVESTIGADOR DE T.C., NIVEL VI

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ, FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIDAD EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

TÍTULO DE TESIS
FACTORES PRONÓSTICOS ASOCIADOS A LA PRESENCIA DE GANGLIO
CENTINELA POSITIVO PARA METÁSTASIS EN PACIENTES CON CÁNCER DE
MAMA

PRESENTA
Dr. CHRISTIAN ALEMAN MUÑIZ

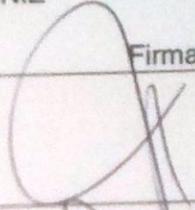
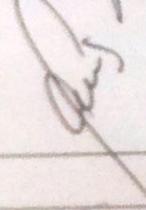
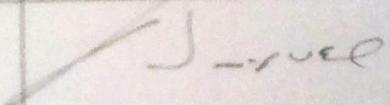
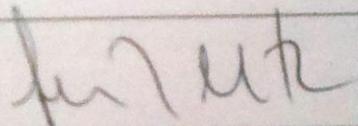
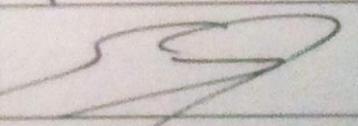
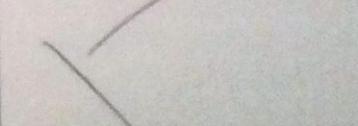
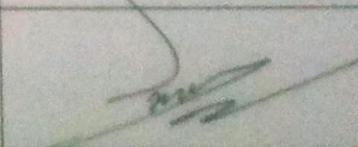
Firmas

Dr. José De Jesús Zermeño Nava Ginecología Y Obstetricia, Oncología Ginecológica.	
Dr. Antonio Augusto Gordillo Moscoso Sub-Especialidad Cardiología M. En C. Investigación clínica Doctor en ciencias Profesor investigador de TC., nivel VI	
Presidente y Sinodales	
Presidente Dr. Jesús Héctor San Miguel Hernández Oncoginecología	
Sinodal Dr. Hermilo Ruiz Martínez Oncoginecología	
Sinodal Dr. Jesús Mario Canseco Lima Oncoginecología	
M.C. Ma. del Pilar Fonseca Leal Jefe del Posgrado Clínico de la Facultad de Medicina	
Dr. José Alfredo Fernández Lara Coordinador Posgrado en Ginecología y Obstetricia.	

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ, FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIDAD EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

TÍTULO DE TESIS
FACTORES PRONÓSTICOS ASOCIADOS A LA PRESENCIA DE GANGLIO
CENTINELA POSITIVO PARA METÁSTASIS EN PACIENTES CON CÁNCER DE
MAMA

PRESENTA
Dr. CHRISTIAN ALEMAN MUÑIZ

	Firmas
Dr. José De Jesús Zermefio Nava Ginecología Y Obstetricia, Oncología Ginecológica.	
Dr. Antonio Augusto Gordillo Moscoso Sub-Especialidad Cardiología M. En C. Investigación clínica Doctor en ciencias Profesor investigador de TC., nivel VI	
Presidente y Sinodales	
Presidente Dr. Jesús Héctor San Miguel Hernández Oncoginecología	
Sinodal Dr. Hermilo Ruiz Martínez Oncoginecología	
Sinodal Dr. Jesús Mario Canseco Lima Oncoginecología	
M.C. Ma. del Pilar Fonseca Leal Jefe del Posgrado Clínico de la Facultad de Medicina	
Dr. José Alfredo Fernández Lara Coordinador Posgrado en Ginecología y Obstetricia.	



1. RESUMEN

Antecedentes:

La presencia de Ganglio Centinela es considerado un factor pronóstico en cáncer de mama, su presencia puede requerir extensión en tratamiento quirúrgico o tratamientos adyuvantes, influyendo directamente en la morbi-mortalidad de la paciente, es por eso que una estrategia es encontrar factores pronósticos que permitan determinar la posibilidad de afección metastásica axilar.

Objetivo:

Determinar la existencia de asociación entre factores clínicos o histopatológicos con la presencia/ausencia de afectación metastásica axilar en pacientes con cáncer de mama en etapas tempranas.

Métodos:

Mediante un estudio Observacional, de cohorte retrospectiva, analítico. Se revisaron los expedientes clínicos de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en etapas clínicas tempranas del Hospital Ignacio Morones Prieto de San Luis Potosí, México, entre 1 de enero del 2009 y 30 de noviembre del 2014. Buscando la asociación entre Ganglio Centinela y Tamaño Tumoral, Grado Histológico, Receptor Estrógeno, Receptor Progesterona, HER-2 neu, Invasión Vascular y/o Linfática. Y como análisis secundario la asociación entre Ganglio centinela (GC) y Recurrencia en 1 año.

Resultados:

Encontrando un total de 404 pacientes que se ingresaron al estudio 228 fueron con GC negativo y 176 con GC positivo, la edad resultó ser un factor protector $p=0.025$, un OR= 0.98 y un LC= 0.96 - 0.99, así como HER-2 neu $p=0.003$, un OR= 0.48 y un LC= 0.29 - 0.78, como factores de riesgo encontramos el grado histológico $p=0.005$, un OR= 1.26 y un LC= 1.07 - 1.50, Receptor de estrógenos positivo $p=0.003$, un OR= 2.02 y un LC= 1.26 - 3.28, e Invasión linfática y/o vascular $p<0.001$, un OR= 3.26 y un LC= 2.09 - 5.14 estos asociados con la presencia de GC. Además se buscó como objetivo secundario la asociación entre GC y Recurrencia, con una $p=0.012$, un OR= 2.41 y un LC= 1.22 - 4.93, y además encontramos una caída en la curva Kaplan-Meier en la probabilidad sin desarrollo de recurrencia hasta un 0.79 comparado con el 0.92 de GC negativo.

Conclusiones:

En este estudio encontramos factores protectores y factores de riesgo que tienen asociación con los ya publicados en otros estudios, también encontramos que existe un riesgo importante entre GC positivo y recurrencia.



2. DEDICATORIAS

Para mis padres quienes me forjaron en lo que ahora soy.

Para mi esposa quien me ayudo a superar esta difícil etapa de mi vida.

Para Renata, mi hija, mi fuente de energía.

A todos ustedes que me enseñaron que lo único prohibido es perder el tiempo, y que no existen imposibles.



3. AGRADECIMIENTOS

Después de concluir este proyecto de tesis quiero extender un gran agradecimiento a todos aquellos que participaron en el en especial a mi asesor académico el Dr. José De Jesús Zermeño Nava quien me encamino durante todo este complejo periodo de aciertos y errores de este magnífico trabajo, también un agradecimiento muy especial a mi asesor metodológico, quien hizo crecer en mí una semilla del fascinante mundo de la investigación muchas gracias Dr. Antonio Augusto Gordillo Moscoso quien además me ilumino con todo su vasto conocimiento en metodología de la investigación.

A todos aquellos que de manera indirecta también participaron (archivistas, personal de bioestadística) muchas gracias.

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	I
2. DEDICATORIAS.....	II
3. AGRADECIMIENTOS.....	III
4. MARCO TEÓRICO	1
5. JUSTIFICACIÓN.....	12
6. HIPÓTESIS.....	13
7. OBJETIVOS.....	14
8. MATERIALES Y METODOS.....	15
9. ANALISIS ESTADISTICO.....	20
10. ÉTICA.....	21
11. RESULTADOS.....	22
12. DISCUSIÓN.....	30
13. LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.	34
14. CONCLUSIONES.....	35
15. BIBLIOGRAFÍA.....	36
16. ANEXOS.....	42

ÍNDICE DE CUADROS

<i>Cuadro 1. Hoja de recolección de datos</i>	18
<i>Cuadro 2. Variable dependiente o de salida.</i>	18
<i>Cuadro 3. Variables independientes o explicativas.</i>	19
<i>Cuadro 4. Características clínicas, quirúrgicas, recurrencia y mortalidad de la población, distribuida según el estado del Ganglio centinela.</i>	24
<i>Cuadro 5. Características histológicas e inmunohistoquímicas, distribuidas según el estado del Ganglio Centinela.</i>	26
<i>Cuadro 6. Variables pronósticas de ganglios centinela positivo en pacientes con cáncer de mama, basados en regresión logística.</i>	28
<i>Cuadro 7. Regresión logística de GC con Recurrencia.</i>	29

ÍNDICE DE GRÁFICAS

<i>Grafica 1. Tendencia de Cáncer de Mama en México</i>	1
<i>Grafica 2. Distribución de Recurrencia y Mortalidad según el estado del GC.</i>	28

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

<i>Ilustración 1. Distribución de Pacientes</i> _____	22
<i>Ilustración 2. Recurrencia por GC, curva de Kaplan-Meier</i> _____	29

LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

RR: riesgo Relativo

APP: antecedentes personales patológicos.

Ca: Cáncer

AJCC: American Joint Committee on Cancer

GC: Ganglio Centinela

C 500: Pezón

C 501: Porción central de la mama

C 502: Cuadrante superior interno de la mama

C 503: Cuadrante inferior interno de la mama

C 504: Cuadrante superior externo de la mama

C 505: Cuadrante inferior externo de la mama

TT: Tamaño Tumoral

SBR: Grado Histológico

RE: Receptor Estrógeno

RP: Receptor Progesterona

HER-2: Protooncogen Humano HER-2

ILV: Invasión Vasculuar y/o Linfática

4. MARCO TEÓRICO

1.1 CÁNCER DE MAMA, EPIDEMIOLOGIA Y FACTORES DE RIESGO.

En México, el cáncer de mama es un importante problema de salud pública ya que con el tiempo, la mortalidad y el número de casos se han incrementado paulatinamente. A partir de 2006 ocupa el primer lugar como causa de muerte por neoplasia maligna en las mujeres de 25 años en adelante y ha desplazado de esta posición al cáncer cérvicouterino.¹

Como podemos ver en la siguiente tabla la tasa de incidencia y casos nuevos tiene una tendencia creciente.²



Gráfica 1. Tendencia de Cáncer de Mama en México.

La aparición de un cáncer de mama es el resultado de un largo proceso de carcinogénesis en el que interfieren múltiples factores que pueden influir en la expresividad de un gen o un grupo de genes responsables de estimular o reprimir la proliferación celular.

1.1.1 FACTORES GENÉTICOS E HISTORIA FAMILIAR

Los genes BCRA1 y BCRA2 tienen un papel muy importante en relación con el origen del cáncer de mama. Normalmente actúan como supresores del crecimiento tumoral de manera una mutación de los mismos genera una falta de

activación de estos. Pero solo se ha visto en un 4% de todos los tumores de mama.^{3, 27}

1.1.2 ANTECEDENTE DE CÁNCER DE MAMA

El RR de Ca de mama es de 0,5-1 % por cada año de vida. Se incrementa si se cuenta con antecedente de cáncer de colon o recto. El APP elevan el riesgo en un 50% de probabilidades de desarrollar un cáncer de mama, ocurriendo en un porcentaje de 1% a 2% al año.³

1.1.3 FACTORES HORMONALES

Los extremos de la vida reproductiva, el antecedente de un parto a término tardío (> de 35 años) y la nuliparidad incrementan el riesgo de cáncer de mama. Postulado esto por el aporte hormonal elevado durante mayor tiempo, aunque este hecho es más controvertido.^{4,31}

1.1.4 ENFERMEDADES PROLIFERATIVAS DE LA MAMA

Los antecedentes de enfermedades proliferativas de la mama incrementan el RR a la población general de 2 si no presentan atipia y de 5 si la presentan (atipia ductal, hiperplasia lobular) de presentar Ca de Mama.⁵

1.1.5 ESTILO DE VIDA.

La dieta y la nutrición son factores controvertidos. Se ha postulado que una dieta rica en grasas pudiera influir de manera positiva en la aparición de cáncer de mama aunque no está bien esclarecido este punto⁴.

1.2 CLASIFICACIÓN TNM.

Este sistema de estadificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC) es la mejor forma de agrupar las pacientes lo que permite formular decisiones terapéuticas. La última modificación a la clasificación TNM se llevó a cabo en el año 2010. Ver anexo 1.

1.3 FACTORES PRONÓSTICOS

1.3.1 EDAD

La edad puede jugar un papel muy importante en la evolución de la enfermedad esto debido al estado hormonal de la paciente. Dos grandes estudios han analizado detalladamente este aspecto y han concluido que las pacientes con edad inferior a 35 años tienen un peor pronóstico. ^{6,7}

1.3.2 TAMAÑO TUMORAL

El tamaño tumoral se considera un factor pronóstico independiente. Se ha visto que entre mayor sea el tamaño tumoral peor será el pronóstico y la posibilidad de metástasis aumenta. En lesiones de un tamaño inferior a 1 cm el riesgo de recurrencia es de 10-12% a 20 años. Cuando el tamaño tumoral es inferior a 2 cm tienen un riesgo de 25% a 30 años. El riesgo se incrementa a 35% en tamaños entre 2 y 3 cm, 45% entre 3 y 4 cm y 50% entre 4 y 5 cm. ⁸

1.3.3 TIPO HISTOLÓGICO

Solo el 10% son de histología favorable y que comprenden los subtipos tubular, papilar, mucinoso (coloide) y medular. ^{9,26,34}

1.3.4 RECEPTORES HORMONALES

Los 2 tipos de receptores hormonales: los de estrógeno y los de progesterona, Su presencia es marcador de diferenciación celular y acostumbra a estar presentes en la mayoría de tumores bien diferenciados que presentan un bajo índice de proliferación y se asocian a mejor pronóstico. Por otro lado en ausencia de afectación ganglionar axilar la no expresividad de estos receptores se ha asociado a un mayor riesgo de metástasis. ^{10, 28,30}

1.3.5 SOBREENPRESIÓN DE HER-2

Encargado de estimular la proliferación celular de las células que lo expresan. En el cáncer de mama se ha observado una amplificación de dicho gen se asocia a un peor pronóstico con mayor afectación ganglionar axilar en un 15 a 30%. ^{10,29}

1.3.6 GRADO DE DIFERENCIACIÓN HISTOLÓGICO

La escala de Scarff-Bloom-Richardson (SBR) es la más empleada. Basada en la apreciación subjetiva de 3 variables morfológicas: la formación de túbulos, el grado de pleomorfismo nuclear y citoplasmático, y el índice mitótico. Cada variable toma un valor comprendido entre 1-3, se definen tres grados: grado I, entre 3-5; grado II, entre 6-7; y grado III, entre 8-9. ¹¹

1.3.7 INVASIÓN VASCULAR Y LINFÁTICA

La presencia de permeación a los vasos sanguíneos y linfáticos se ha establecido como variable de peor pronóstico hablando de una elevada posibilidad de afección axilar y una rápida evolución ¹².

1.4 GANGLIO CENTINELA.

1.4.1 HISTORIA DEL GANGLIO CENTINELA Y DEFINICIÓN

El sistema linfático ha sido observado y discutido en la literatura médica desde el siglo 5 A.C., cuando Hipócrates mencionó los ganglios linfáticos en su discusión “Sobre las articulaciones” ¹³. La primera biopsia de ganglio centinela fue realizada durante una paratiroidectomía en 1951 por Gould. ¹⁴ La técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela fue extrapolada a otros procesos: Cabañas ¹⁵ la introdujo en pacientes con cáncer de pene y Morton ¹⁶ en pacientes con melanoma cutáneo.

El ganglio centinela es aquel ganglio que recibe el flujo linfático directamente de un tumor sólido invasor, flujo que luego progresa hacia ganglios linfáticos secundarios y terciarios. A pesar de que anatómicamente el sistema linfático constituye una red vascular más o menos compleja, desde el punto de vista funcional se produce un determinado orden direccional en el flujo tumoral eferente que se traduce en una “progresión ordenada” de las metástasis linfáticas

tumorales cuando se inicia la invasión a distancia, Por definición, si se produce una diseminación linfática, este ganglio centinela será el ganglio en la cadena que albergará los primeros implantes metastásicos; en otras palabras, es capaz de predecir la histología de diseminación ganglionar global. Por tanto, su localización y consiguiente biopsia selectiva nos permitiría prescindir del vaciamiento linfático convencional en caso de negatividad histológica.¹⁹

1.4.2 INDICACIÓN Y CONTRAINDICACIÓN PARA GC¹⁷

Es recomendable el diagnóstico histológico de carcinoma para indicar la biopsia de GC. También puede considerarse la indicación en casos de pruebas de imagen altamente sospechosa.

Criterios de indicación:

1. Carcinomas infiltrantes T1, T2 y T3, siempre que la axila sea clínica, ecográfica y patológicamente negativa
2. En los casos de carcinoma con:
 - Indicación de mastectomía, o
 - Alto riesgo para microinfiltración o infiltración en base a alguno de los siguientes criterios:- Diámetro ≥ 3 cm.- Palpable.- Alto grado histológico.- Comedonecrosis
3. En el carcinoma de mama en el varón se siguen las mismas indicaciones que en la mujer.

Criterios de exclusión o contraindicación:

1. La verificación preoperatoria de afectación ganglionar mediante pruebas de imagen y, biopsia de adenomegalias sospechosas con diagnóstico compatible con metástasis de cáncer de mama.
2. Carcinoma inflamatorio.
3. Radioterapia axilar previa a dosis de 50 Gy.
4. Carcinoma localmente avanzado con afectación ganglionar, en ausencia de tratamiento sistémico primario.

No constituyen criterios de contraindicación:

1. Biopsia escisional previa, siempre que no aparezcan criterios de exclusión.
2. Cirugía mamaria plástica de aumento o reducción previa.
3. Tumores multifocales y multicéntricos.
4. Cirugía conservadora con biopsia de GC previa por carcinoma: no hay evidencia para contraindicar una nueva biopsia de GC, aunque es necesaria la valoración individual de cada caso en función de la dosis de irradiación recibida en la axila.
5. Mujeres gestantes o puérperas lactantes, previa retirada de la lactancia 24 h. Se recomienda utilizar la mínima dosis posible de trazador y el mismo día de la cirugía. En estos casos, está contraindicado el uso de cualquier colorante vital.

1.4.3 MARCADORES

Los trazadores isotópicos recomendables son el nanocoloide de albúmina, el Fluoruro de estaño y el sulfuro de renio, personalizando en cada paciente y citándolo en el consentimiento informado específicamente si el producto no estuviese autorizado para esta indicación clínica. La actividad total administrada oscilará entre 0,5 y 3 mCi (18,5-111 MBq), inyectados entre las 2 y 24 h antes de la cirugía. Es aceptable utilizar la técnica mixta (radiotrazador más colorante), sobre todo en periodo de aprendizaje y en aquellos casos con dificultades de visualización en la linfogramagrafía preoperatoria. Los colorantes recomendados son el azul de metileno, el azul patente y el azul de isosulfán.¹⁸ Se desaconseja la técnica con el uso exclusivo de colorante.

La sugerencia es inyectar el isótopo intradérmico en un sitio único periareolar, en el cuadrante indicado (o cefálico a la cicatriz de la biopsia previa), de igual manera para la inyección del colorante justo antes de la cirugía.¹⁸

1.4.5 EVALUACIÓN INTRAOPERATORIA DEL GANGLIO CENTINELA.

El diagnóstico de los/el GC debe ser intraoperatorio siempre que sea posible para aumentar la eficiencia de la técnica. Son aceptables hasta 3 GC, aunque es recomendable limitar su número a 2.- Se recomienda estudiar el ganglio en su totalidad a fin de evitar sesgos de localización. La única técnica que, actualmente, permite el estudio del GC en sus totalidades una técnica molecular (one step nucleic acid amplification [OSNA]), por lo que se considera el procedimiento de elección para el estudio patológico del GC. ^{20, 21, 22}

El estudio histológico intraoperatorio no permite el estudio del GC en su totalidad, por lo que debe completarse con el estudio diferido del GC restante un estudio definitivo. En estos casos, el diagnóstico definitivo, postoperatorio, debe incluir, al menos, secciones cada 200 del tejido restante. ²³

1.4.6 DIAGNOSTICO DE GANGLIO CENTINELA POSITIVO.

Los GC afectos deben ser clasificados de la siguiente forma: ²⁴

- Macrometástasis (pN1, sistema TNM de estadificación):- ≥ 2 mm de diámetro sobre la laminilla.
- Micrometástasis (pN1mic, sistema TNM de estadificación):- Tamaño de entre 0,2 y 2 mm de diámetro sobre la laminilla o más de 200 células tumorales en un único corte de tejido.
- Células tumorales aisladas (pN0 [mol+]) si se detectan mediante técnica molecular, o pN0(i+) si se detectan mediante inmunohistoquímica o tinción H&E, según sistema TNM de estadificación:- Tamaño $\leq 0,2$ mm medido sobre la laminilla o menos de 200 células tumorales en un único corte de tejido.

1.4.7 OBTENCIÓN DE MÚLTIPLES GANGLIOS CENTINELAS.

Se ha observado que la tasa de falsos negativos en pacientes que tenían un ganglio centinela fue de 10%, en comparación con el 1% en pacientes con tres o más ganglios centinelas. Además se ha encontrado que es posible identificar el 99% de los ganglios positivos si el cirujano se detiene después de tomar 4 ganglios, al remover

más de 4 ganglios se aumenta el éxito de forma mínima, mientras se potencializa y se agrega morbilidad al procedimiento.²⁵

1.5 LINFADENECTOMIA AXILAR

1.5.1 INDICACIONES

Estudios recientes aconsejan una revisión de los criterios diagnósticos del GC para la indicación de la linfadenectomía axilar, mostrando que el valor «carga tumoral» es más predictivo de afectación axilar que los grupos pronósticos definidos en el TNM-7.a edición (células tumorales aisladas, micrometástasis y macrometástasis)²⁴.

No constituyen indicación de linfadenectomía axilar los casos con perfil de bajo riesgo, de acuerdo con las definiciones siguientes:

1. Se considera «perfil de bajo riesgo»^{32, 33} la confluencia de todos los siguientes factores:
 - El diagnóstico histológico de células tumorales aisladas o Micrometástasis.
 - Hasta un máximo de 2 GC metastásicos.
 - Estatus posmenopáusico.
 - Tamaño del tumor primario < 3 cm.
 - Grado histológico 1 o 2.
 - RE y RP positivos.
 - Her2 negativo,
 - inmunohistoquímicamente o por hibridación «in situ».
 - Ki67 \leq 14%.
 - Cirugía conservadora.

Constituye indicación de linfadenectomía axilar:

Diagnóstico de macrometástasis (TNM, 7^a. edición), salvo en el contexto de pacientes con criterios de «bajo riesgo» del tumor primario, pacientes que cumplan los criterios del ensayo Z0011³⁶ o en el contexto de ensayos clínicos.

Los pacientes que cumplan los criterios según la NCCN 2015⁴¹ se considerara no realizar cirugía estadificadora axilar estos pacientes serán los siguientes pacientes con tumores T1-2, uno o dos ganglios centinelas positivos, cirugía conservadora de mama, pacientes que recibirán radiación de mama, pacientes que no han recibido quimioterapia previa.

1.7 FACTORES PRONÓSTICOS ASOCIADOS CON AFECTACIÓN AXILAR METASTÁSICA

Recientemente la sociedad española de senología y patología mamaria público un consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama.¹⁷ donde nos habla de un perfil de bajo riesgo para metástasis axilares, dicho bajo riesgo comprende lo siguiente:

- El diagnóstico histológico de células tumorales aisladas o micrometástasis.
- Hasta un máximo de 2 GC metastásicos.
- Estatus posmenopáusico.
- Tamaño del tumor primario < 3 cm.
- Grado histológico 1 o 2.
- RE y RP positivos.
- Her2 negativo,
- inmunohistoquímicamente o por hibridación «in situ».
- Ki67 \leq 14%.
- Cirugía conservadora

Dichos factores de riesgo fueron estudiados ampliamente por el colegio americano de cirujanos oncológicos con el grupo Z0011³⁶, su hipótesis surgió en base a que cerca del 70% de las pacientes a las que se les extrajo el ganglio centinela positivo no tenían ningún otro ganglio axilar afectado. Con un seguimiento

comparando las pacientes que solo se realizó ganglio centinela contra aquellas que se les realizó ganglio centinela con disección axilar niveles I y II, demostraron que no existió ninguna diferencia en recurrencia locales o recidiva regional en una mediana de seguimiento de 6,3 años.³⁶

Siendo ellos los pioneros en examinar los factores pronósticos que pueden predecir el fracaso locorregional y por tanto tener una recurrencia local o recidiva regional, investigando los siguientes factores:

1. El estado de los receptores estrógenos.
2. El estado de los receptores progesterona.
3. El tamaño tumoral patológico.
4. Invasión linfovascular.
5. El tipo histológico.
6. El tamaño de las metástasis en el ganglio afectado.
7. El número total de ganglios afectados.
8. Puntuación modificada de Bloom-Richardson.
9. El uso de terapia sistémica adyuvante.
10. Y la edad del paciente.

A partir de este estudio se buscó encontrar asociación entre factores que pudieran ser predictivos como en el estudio IBCSG 23–01³⁷, donde se intentó encontrar una asociación entre recurrencia basados en tamaño tumoral y tamaño de metástasis (micrometastasis o macrometástasis) donde hubo una reducción del 3,4% en la supervivencia libre de enfermedad en la biopsia de ganglio centinela sola, que fue estadísticamente significativa contra la disección axilar de I y II nivel, con una media de 5 años de seguimiento.³⁷

El precedente de estos grandes estudios tiene su origen en los resultados de supervivencia global del ensayo NSABP B32 aleatorizado de fase 3 que demostró claramente que no existe una diferencia entre recurrencia entre disección axilar y solo toma de ganglio centinela.³⁸

Es por estos y otros más estudios donde a pacientes bien seleccionadas, tomando en cuenta lo aprendido en el Z0011 en cuanto a las factores pronósticos, se realizaron estudios como el EORTC 10981-22023 AMAROS³⁹ en donde el objetivo fue evaluar si la radioterapia axilar proporciona control regional comparable con menos efectos secundarios en comparación con la disección de ganglios linfáticos axilares en pacientes con ganglios centinelas positivos que cumplieran ciertas características basadas en los estudios previos, encontrando que no hubo diferencias significativas en 5 años Supervivencia global entre DGLA (93,27%) y RT (92,52%).³⁹

Dichos estudios han hecho que la sociedad americana de oncología clínica modifique sus guías para dar entrada varias recomendaciones la más importante es la siguiente RECOMENDACIÓN 2.1:

- Los médicos no deberían recomendar la disección de ganglios linfáticos axilares, para las mujeres con cáncer de mama en estadio temprano que tienen uno o dos metástasis en los ganglios linfáticos centinela.⁴⁰

Tomando en cuenta dichas recomendaciones la NCCN⁴¹ decidió hacer ajustes a sus guías tomando en cuenta lo siguiente: se considerara no realizar cirugía estadificadora axilar en las pacientes con tumores T1-2, uno o dos ganglios centinelas positivos, cirugía conservadora de mama, pacientes que recibirán radiación de mama, pacientes que no han recibido quimioterapia previa.⁴¹

Dichos modelos han sido tomados incluso por otros países como el consenso entre Alemania, Austria y Suiza quienes mencionan lo siguiente: Recomiendan no realizar una disección de ganglios axilares en las poblaciones de pacientes seleccionados cuando el estado de los ganglios centinela es positivo.⁴²



5. JUSTIFICACIÓN.

La importancia de la adecuada estadificación axilar es el principal factor pronóstico asociado con recurrencia de cáncer de mama, es por esto que es importante encontrar factores pronósticos que nos permitan predecir el posible estado de afectación de los ganglios axilares.

El presente estudio nos permitirá encontrar factores clínicos y/o histopatológicos, que ayuden a determinar grupos desfavorables en los que se pueda predecir la presencia de afección metastásica axilar, por medio del ganglio centinela positivo. Además determinaremos si existe una asociación entre ganglio centinela y la presencia de recurrencia, en pacientes con cáncer de mama en etapas tempranas.



6. HIPÓTESIS.

Existen factores clínicos como edad, tamaño tumoral y/o histopatológicos como tipo histológico, grado histológico (SBR), permeación vascular y/o linfática tumoral, marcadores inmunohistoquímicos como receptores de estrógenos, progesterona o HER 2 neu, que permiten identificar un patrón de asociación pronóstica potencial de ganglio centinela positivo en pacientes con cáncer de mama en etapas tempranas.



7. OBJETIVOS

Objetivo General:

Determinar la existencia de asociación entre factores clínicos o histopatológicos con la presencia/ausencia de afectación metastásica axilar.

Objetivos Específicos:

- Determinar la frecuencia de factores histopatológicos en mujeres con y sin presencia de ganglio centinela.
- Identificar factores clínicos en mujeres con y sin presencia de ganglio centinela.
- Determinar si existe asociación entre ellos

Objetivos Secundarios:

- Determinar frecuencia de recurrencia y mortalidad
- Determinar la existencia de asociación de recurrencia en 1 año con la presencia de ganglio centinela.

8. MATERIALES Y MÉTODOS.

TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Estudio Observacional, de cohorte retrospectiva, analítico.

DESCRIPCIÓN DEL ÁREA DE ESTUDIO

El estudio se realizará en el servicio de Oncoginecología y Oncocirugia del hospital central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, institución de tercer nivel y de referencia.

UNIVERSO DE ESTUDIO

Todas las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en etapas clínicas tempranas del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”. S.L.P., México, a quienes se les realizo tratamiento quirúrgico y se les busco ganglio centinela de manera intencionada.

MÉTODO DE MUESTREO

Se revisaron los expedientes clínicos del Hospital Ignacio Morones Prieto de San Luis Potosí, México, entre 1 de enero del 2009 y noviembre del 2014, de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en etapas clínicas tempranas.

CALCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se realizó análisis de regresión logística con detección de ganglio centinela como variable a explicar:

$GC \approx \text{Edad} + \text{Tamaño Tumoral (TT)} + \text{Grado Histológico (SBR)} + \text{Receptor Estrógeno (RE)} + \text{Receptor Progesterona (RP)} + \text{Protooncogen Humano HER-2 (HER-2)+ Invasión Vascul ar y/o Linfática (ILV)}$

Se cuenta con 7 variables con 7 grados de libertad. Para un modelo logístico que mida la posibilidad de que aparezca el ganglio centinela (que es de un 20% a un

30% reportado en la literatura, que para fines de este estudio se decidió tomar 20%),³⁴ se calculó un recomendado de 350 a 700 repeticiones.

Criterios de inclusión:

- Pacientes entre 18 y 80 años con cáncer de mama.
- Pacientes con cáncer de mama con tumores menores de 50 mm
- Pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos.
- Pacientes que cuenten con reporte de tipo histológico, grado histológico, perfil inmunohistoquímico, Invasión vascular y/o linfática tumoral y tamaño tumoral.
- Reporte histopatológico confirmatorio de ganglio centinela.
- Pacientes con tumores multicentricos.
- Pacientes con carcinomas in situ.
- Pacientes con seguimiento periódico por lo menos cada 6 meses desde la cirugía.

Criterios de exclusión:

- Expedientes clínicos incompletos
- Tumores bilaterales
- Pacientes sin tratamiento quirúrgico.

Criterios de eliminación:

- Pacientes que no acudieron a sus citas de seguimiento mínimo cada 6 meses.

RECOLECCIÓN DE DATOS

Se realizó búsqueda de expedientes clínicos en archivo clínico del hospital central “Dr. Ignacio Morones Prieto” entre 1 de enero del 2009 y noviembre del 2014. Utilizando la siguiente Hoja de Recolección de Datos.

Registro Hospitalario y nombre:

1. Año de diagnostico	_____
2. Edad al momento del diagnostico	_____ años
3. Tumor palpable	Si () No ()
4. Tamaño del tumor mm	
5. Antecedentes personales de cáncer	No () Si ()
6. Localización del tumor	Cuadrante: _____
7. Método de biopsia	
8. Tipo de cirugía	C.C de Mama () MRM ()
9. Histología del tumor	Ductal (), Lobulillar (), Mixto()
10. Grado histológico	3, 4, 5, 6, 7, 8, 9
11. Receptores hormonales de estrógeno y progesterona	R. Estrógeno: Pos.(), Neg.() R. Progesterona: Pos.(), Neg.()
12. Her-2 neu	Positivo(), Negativo()
13. Quimioterapia adyuvante	Si (), No ()
14. Terapia hormonal adyuvante	No (), Si ()
15. Radioterapia adyuvante	No (), Si ()
16. Estadificación tumoral TNM	T: N: M:
17. Número de ganglios centinela identificados	_____
18. Estado intraoperatorio del ganglio/s centinela/s positivo/negativo	Positivo (), Negativo ()
19. Estado final anatomopatológico del ganglio/s centinela/s positivo/negativo	Positivo (), Negativo ()
20. Estado final y número de ganglios afectados en	Positivo () Numero. _____,

linfadenectomía	Negativo () Numero._____.
21. Permeación vascular y/o linfática	Positivo (), Negativo ()
22. Recurrencia	No () Si () () meses
23. mortalidad	No () Si () () meses

Cuadro 1. Hoja de recolección de datos

DEFINICIÓN DE VARIABLES.

Variable	Definición	Escala de medición	Valores	Unidad
Ganglio centinela (GC)	Es el primer ganglio linfático alcanzado o no por células de un tumor primario de mama.	Dicotómica	Positivo o Negativo	Ganglios
Evolución a 1 año	Evolución a 1 año	Categórica	Remisión Recurrencia Muerte	Meses

Cuadro 2. Variable dependiente o de salida.

Variable	Definición	Escala de medición	Valores	Unidad
Edad	Edad cronológica de la paciente desde su nacimiento	Continua	18 a 80	Años
Tamaño del tumor (TT)	Diámetro máximo del tumor	Continua	1 a 50	Milímetros
Grado histológico (SBR)	Sistemas de gradación de la diferenciación celular	Ordinal	3 a 9	(SBR)

Receptor estrógeno (RE)	Expresión de receptor hormonal de estrógeno	Nominal	Positiva o negativa	
Receptor Progesterona (RP)	Expresión de receptor hormonal de progesterona	Nominal	Positiva o negativa	
Protooncogen humano Erb2 o HER-2 (HER-2)	sobre-expresión de HER-2	Nominal	Positiva o negativa	
Invasión linfática y vascular (ILV)	Premiación vascular o/y linfática tumoral	Dicotómica	Positiva o negativa	

Cuadro 3. Variables independientes o explicativas.

9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis de los datos se utilizó el paquete Rcmdr versión 2.1-4, del software R versión 3.1.2, con un nivel de confianza al 95%.

Análisis descriptivo: las variables continuas se reportan como promedio \pm desviación estándar (mínimo–máximo) si tienen distribución normal. Si no hay normalidad o es conteo, se describe como mediana [Q1.Q3] (mínimo-máximo). Las variables discretas se describen con frecuencias (%).

Se analizó la correlación entre las variables continuas con t de Student. Las variables categóricas se analizaron con las pruebas de Fisher y Chi cuadrada.

Se realizó análisis de regresión logística multivariable, la variable dependiente fue Ganglio Centinela. Al objetivo secundario se le realizó un segundo análisis de regresión logística multivariable, la variable dependiente fue Recurrencia, además de una curva de Kaplan-Meier.

10. ÉTICA.

Posterior a revisar la Declaración de Helsinki, la Ley general de Salud, y la Norma de Expediente Clínico se ha concluido que no existe riesgo alguno para las pacientes debido a que será una recolección de datos sobre los factores inmunohistológicos y clínicos de ya tratadas así como seguimiento por medio de revisión de expediente clínico. Se seguirán las recomendaciones sugeridas en los documentos antes mencionados y los datos personales de las pacientes no serán revelados ya que solo recabaremos las variables ya establecidos.

No se violara el derecho de privacidad y confidencialidad de las pacientes que están establecidos en los lineamientos y principios generales que en el reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud se refiere dando cumplimiento al artículo 100 (fracciones I, II, IV, VII) del título quinto correspondiente a las bases para investigación en seres humanos. De acuerdo a este título, el presente trabajo de investigación se consideró sin riesgo.

Se mantendrá en resguardo y con discreción la información obtenida así como la confidencialidad de los participantes.

La naturaleza del proyecto es observacional, no se realizan intervenciones terapéuticas

Investigación sin riesgo.

11. RESULTADOS.

Se realizó búsqueda de expedientes clínicos de pacientes con cáncer de mama según criterios de inclusión, Del 01 de enero del 2009 al 01 de noviembre del 2014 con seguimiento en la consulta externa por los servicios de oncoginecología y Oncocirugía del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, San Luis Potosí, S.L.P. México. Encontrando un total de 597 pacientes de las cuales 193 fueron eliminadas por los criterios de exclusión 119 por expedientes clínicos incompletos, 62 por falta de seguimiento, 9 por aun no recibir tratamiento quirúrgico, 3 por cáncer de mama bilateral, quedando un total de 404 pacientes.

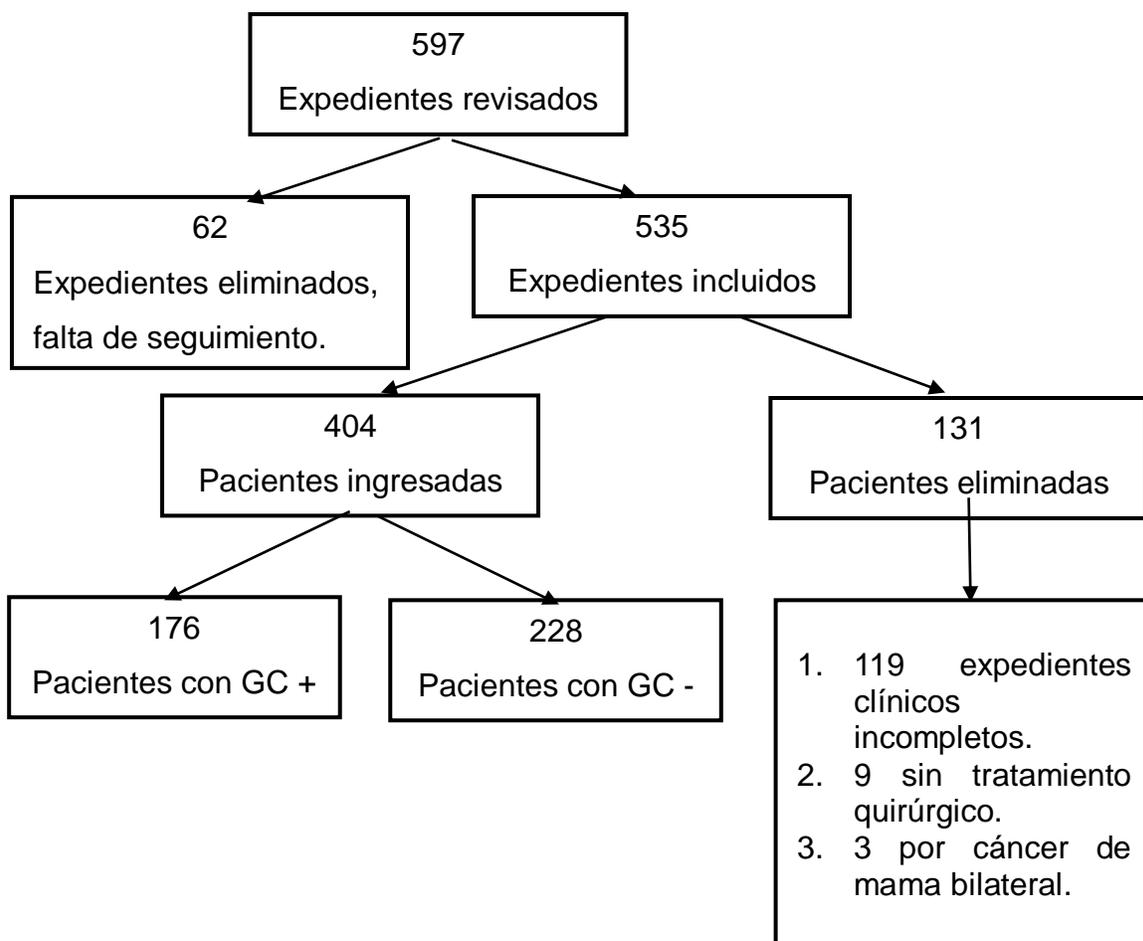


Ilustración 1. Distribución de Pacientes

De los 404 expedientes que se ingresaron al estudio 228 fueron con ganglio centinela negativo y 176 con ganglio centinela positivo siendo un 43.56%. La edad promedio en el grupo completo fue de 52 ± 12.8 años, muy similar a las pacientes con ganglio centinela negativo, en las pacientes con GC positivo la edad promedio fue 50.7 ± 12.7 con una $p= 0.06$, se analizaron otras variables que no fueron consideradas en el diseño del estudio y que no interfieren en los resultados de este, siendo mostradas con fines informativos, el tumor palpable fue encontrado en el 97.03% (392) distribuido de la siguiente manera GC negativo (222) GC positivo (170) con una $p= 0.9$, al igual que los antecedentes personales de cáncer resultaron no ser significativos para ninguno de los grupos, en los expedientes revisados encontramos que 387 de 404 mencionaban el cuadrante afectado lo cual fue distribuido en el grupo completo de la siguiente manera C500 (Pezón) 2 (0.52%), C501 (Porción central de la mama) 32 (8.27%), C502 (Cuadrante superior interno de la mama) 57 (14.73%), C503 (Cuadrante inferior interno de la mama) 25 (6.46%), C504 (Cuadrante superior externo de la mama) 234 (60.47%), C505 (Cuadrante inferior externo de la mama) 37 (9.56%), en cuya distribución con relación a GC negativo y GC positivo, presentaron una $p= 0.1$, también se revisó la Etapa Clínica en el grupo completo la distribución fue la siguiente EC I, 60 (14.8%), IIA, 264 (87.8%), IIB, 6 (16.58%), IIIA, 3 (0.74%), y cuya distribución fue similar en ambos grupos con una $p= 0.6$, también fue evaluada el tipo de cirugía siendo tomadas en cuenta solamente cirugía conservadora y mastectomía en la cual se englobó mastectomía radical y simple, encontrando en el grupo completo la siguiente distribución, Cirugía conservadora 122 (30.2%), Mastectomía 282 (69.8%), con una $p= 0.06$ estimada, se estimó también la recurrencia la cual tuvo la siguiente distribución en el grupo completo fue de 38 (9.4%), en los pacientes con GC negativo fue 14 (6.1%), y en las pacientes con GC positivo 24 (13.6%), con una $p= 0.02$, la cual fue tomada como significativa, la mortalidad en el grupo completo fue de 20 (4.9%), para las pacientes con GC negativo fue de 9 (3.9%), y para las pacientes con GC positivo de 11 (6.2%) con una $p= 0.4$ no significativa.

Variable	Grupo completo n = 404	Ganglio centinela negativo n= 228	Ganglio centinela positivo n= 176	p
Edad (años)	52 ± 12.8	53.1 ± 12.8	50.7 ± 12.7	0.06 *
Tumor Palpable	392 (97.03%)	222 (97.37%)	170 (96.59%)	0.9 ¶
Tamaño tumoral (mm)	28 ± 11.7	28.6 ± 11.6	29.2 ± 11.7	0.6 *
Antecedente Personal de Cáncer	9 (2.23%)	5 (2.19%)	4 (2.27%)	NS §
Cuadrante afectado n: 387				
C500	2 (0.52%)	2 (0.9%)	—	
C501	32 (8.27%)	20 (9.05%)	12 (7.23%)	
C502	57 (14.73%)	39 (17.65%)	18 (10.84%)	0.1 §
C503	25 (6.46%)	12 (5.43%)	13 (7.83%)	
C504	234 (60.47%)	132 (59.73%)	102 (61.45%)	
C505	37 (9.56%)	16 (7.24%)	21 (12.65%)	
Etapa Clínica				
I	60 (14.8%)	38 (16.67%)	22 (12.5%)	
IIA	264 (87.8%)	153 (67.11%)	121 (68.75%)	0.6 §
IIB	6 (16.58%)	36 (15.79%)	31 (17.61%)	
IIIA	3 (0.74%)	1 (0.44%)	2 (1.14%)	
Tipo de cirugía				
Cirugía conservadora	122 (30.2%)	78 (34.21%)	44 (25%)	0.06 ¶
Mastectomía	282 (69.8%)	150 (65.79%)	132 (75%)	
Recurrencia (%)	38 (9.4%)	14 (6.1%)	24 (13.6%)	0.02 ¶
Mortalidad (%)	20 (4.9%)	9 (3.9%)	11 (6.2%)	0.4 ¶

Pruebas: * = t de Student, ¶ = Chi cuadrada, § = Prueba exacta de Fisher

Cuadro 4. Características clínicas, quirúrgicas, recurrencia y mortalidad de la población, distribuida según el estado del Ganglio centinela.

Dentro de las variables histológicas e inmunohistoquímicas, encontramos los siguientes resultados en cuanto al tipo histológico que fue dividido en tres, Ductal grupo completo 221 (54.7%), con GC negativo 132 (57.89%), con GC positivo 89 (50.57%), Lobulillar, grupo completo 111 (27.48%), GC negativo 60 (26.32%), GC positivo 51 (28.98%) y Mixto 72 (17.82%), con GC negativo 36 (15.79%) y con GC positivo 36 (20.45%) encontrando una $p=0.3$, las siguientes son variables explicativas, Grado histológico SBR (Scarff-Bloom-Richardson de 3 a 9) en el grupo completo fue de 6 ± 1.3 , en pacientes con GC negativo de 6.3 ± 1.3 , y en pacientes con GC positivo fue de 6.7 ± 1.38 , se encontró una $p= 0.01$ siendo tomada esta como significativa para asociación entre GC positivo y el Grado histológico. Receptor estrógeno positivo en grupo completo se presentó en 256 (63.37%), en pacientes con GC negativo 134 (58.77%), en pacientes con GC positivo 122 (69.32%), encontrando una $p= 0.04$ siendo tomada como significativa bajo reserva a posterior análisis en regresión logística. Receptor Progesterona grupo completo 218 (53.96%), pacientes con GC negativo 118 (51.75%), pacientes con GC positivo 100 (56.82%), encontrando una $p= 0.4$ siendo no significativa. El Protooncogen HER-2 Positivo en el Grupo completo fue de 118 (29.21%), GC negativo 79 (34.65%), GC positivo 39 (22.16%), encontrando una $p= 0.009$, siendo tomada como significativa para asociación entre GC positivo y Protooncogen HER-2 Positivo. Invasión linfática y/o vascular en el Grupo completo fue de 135 (33.42%), en pacientes con GC negativo de 50 (21.93%), y en pacientes con GC positivo de 85 (48.3%), encontrando una $p= < 0.001$, siendo tomada esta como la variable con mayor poder significativo en este estudio teniendo una asociación entre GC positivo e Invasión linfática y/o vascular.

Variable	Grupo completo n = 404	Ganglio centinela negativo n= 228	Ganglio centinela positivo n= 176	p
Tipo histológico				
Ductal	221 (54.7%)	132 (57.89%)	89 (50.57%)	0.3 ¶
Lobulillar	111 (27.48%)	60 (26.32%)	51 (28.98%)	
Mixto	72 (17.82%)	36 (15.79%)	36 (20.45%)	
Grado histológico (Escala SBR)	6 ± 1.3	6.3 ± 1.3	6.7 ± 1.38	0.01 *
Receptor estrógenos Positivo	256 (63.37%)	134 (58.77%)	122 (69.32%)	0.04 ¶
Receptor progesterona Positivo	218 (53.96%)	118 (51.75%)	100 (56.82%)	0.4 ¶
Protooncogen HER-2 Positivo	118 (29.21%)	79 (34.65%)	39 (22.16%)	0.009 ¶
Invasión linfática y/o vascular	135 (33.42%)	50 (21.93%)	85 (48.3%)	< 0.001 ¶

Pruebas: * = t de Student, ¶ = Chi cuadrada, § = Prueba exacta de Fisher

Cuadro 5. Características histológicas e inmunohistoquímicas, distribuidas según el estado del Ganglio Centinela.

Se realizó una regresión logística tomando únicamente las variables inscritas en el protocolo inicial que con son descritas en la siguiente formula:

$$GC \approx \text{Edad} + \text{Tamaño Tumoral (TT)} + \text{Grado Histológico (SBR)} + \text{Receptor Estrógeno (RE)} + \text{Receptor Progesterona (RP)} + \text{Protooncogen Humano HER-2 (HER-2)} + \text{Invasión Vascular y/o Linfática (ILV)}$$

Se realizó eliminación de variables con p no significativas y se obtuvo la siguiente fórmula para la regresión logística.

$$GC \approx \text{Edad} + \text{Grado Histológico (SBR)} + \text{Receptor Estrógeno (RE)} + \text{Protooncogen Humano HER-2 (HER-2)} + \text{Invasión Vascular y/o Linfática (ILV)}$$

De las 5 variables a las cuales se les pudo realizar una regresión logística encontramos dos variables con β (estimada) negativas la primera es Edad con un valor de β (estimada): - 0.019, una $p= 0.025$, un OR= 0.98 y un LC ^{95%}: 0.96 - 0.99 que es interpretado como entre mayor edad tiene la paciente la posibilidad de presentar un GC positivo disminuye, estimando la probabilidad de 49.5% de que esto suceda en edad menor, en cuanto al OR menor a 1, LC inferior < de 1, LC superior < de 1 se considera como una asociación estadísticamente significativa de protección.

La segunda variable con β (estimada) negativa es el Protooncogen HER-2 Positivo, con un valor de β (estimada): - 0.716, una $p= 0.003$, un OR= 0.48 y un LC ^{95%}: 0.29 - 0.78, que es interpretado como la presencia de Protooncogen HER-2 Positivo, tiene una menor posibilidad de presentar GC positivo. Teniendo una probabilidad de que suceda de 32.4% se trata entonces de una asociación estadísticamente significativa de protección.

El grado histológico SBR con un valor de β (estimada): 0.236, una $p= 0.005$, un OR= 1.26 y un LC ^{95%}: 1.07 - 1.50. El OR mayor de 1 junto con los LC inferior y superior mayores de 1 traducen una asociación positiva, siendo interpretado como a mayor grado histológico mayor asociación con GC positivo siendo entonces un factor de riesgo con una probabilidad de 55.7% de que suceda esto.

Receptor estrógenos Positivo, con un valor de β (estimada): 0.704, una $p= 0.003$, un OR= 2.02 y un LC ^{95%}: 1.26 - 3.28. Interpretándose como una asociación positiva, siendo interpretado como, la presencia de Receptor estrógenos Positivo tiene mayor asociación con GC positivo siendo entonces un factor de riesgo con una probabilidad de 66.8% de que suceda esto.

La Invasión linfática y/o vascular con un valor de β (estimada): 1.181, una $p= <0.001$, un OR= 3.26 y un LC ^{95%}: 2.09 - 5.14. Con una clara asociación positiva siendo interpretado como la presencia de Invasión linfática y/o vascular positiva tiene una mayor asociación con GC positivo quedando este como factor de riesgo con una probabilidad de que suceda del 76.5%.

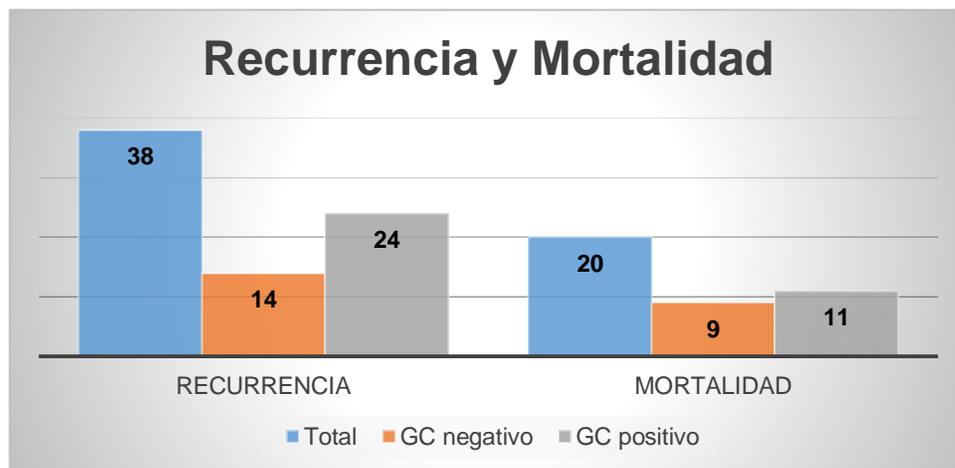
Variable	β (estimada)	P	OR	LC _{95%}
Edad	- 0.019	0.025	0.98	0.96 - 0.99
Grado histológico (Escala SBR)	0.236	0.005	1.26	1.07 - 1.50
Receptor estrógenos Positivo	0.704	0.003	2.02	1.26 - 3.28
Protooncogen HER-2 Positivo	- 0.716	0.003	0.48	0.29 - 0.78
Invasión linfática y/o vascular	1.181	< 0.001	3.26	2.09 - 5.14

Cuadro 6. Variables pronosticas de ganglios centinela positivo en pacientes con cáncer de mama, basados en regresión logística.

Dentro de los objetivos secundarios se planteó conocer lo siguiente:

- Conocer la frecuencia de recurrencia y mortalidad.
- Determinar la existencia de asociación con la presencia de ganglio centinela o no, en cuanto a recurrencia en 1 año.

Frecuencia de recurrencia en nuestra población del estudio es de 9.4% y la mortalidad es de 4.9%.



Grafica 2. Distribución de Recurrencia y Mortalidad según el estado del GC.

Para determinar la asociación entre GC positivo o GC negativo con la recurrencia se decidió realizar el análisis únicamente con estas dos variables sin búsqueda de factores asociados como en GC.

Se analizó la asociación con Ganglio centinela Positivo teniendo un valor de β (estimada): 0.881, una $p= 0.012$, un OR= 2.41 y un LC ^{95%}: 1.22 - 4.93. El OR mayor de 1 junto con los LC inferior y superior mayores de 1 traducen en una asociación como factor de Riesgo, siendo interpretado como “la presencia de GC positivo tiene una mayor asociación con Recurrencia” siendo la probabilidad de que esto ocurra del 70.6%.

Variable	β (estimada)	P	OR	LC ^{95%}
GC positivo	0.881	0.012	2.41	1.22 - 4.93

Cuadro 7. Regresión logística de GC con Recurrencia.

Además se decidió realizar una curva de Kaplan-Meier

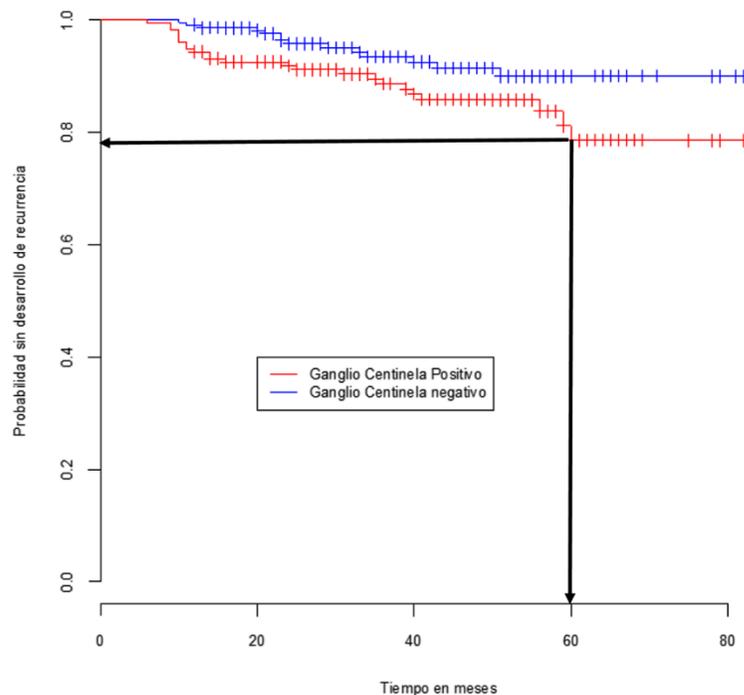


Ilustración 2. Recurrencia por GC, curva de Kaplan-Meier

12. DISCUSIÓN

Basados en los resultados de este estudio hemos podido encontrar la existencia de factores pronósticos asociados como factores de riesgo y factores protectores, una de las principales limitantes del estudio fueron los expedientes clínicos incompletos, siendo eliminamos 119 pacientes, la segunda limitante en cuanto a la recolección de datos fue la falta de seguimiento de algunas pacientes por lo que se eliminaron 62 pacientes. A pesar de que se logró el número de repeticiones mínimas para dicho proyecto, posiblemente con las pacientes que fueron eliminadas se hubiera tenido mayor poder estadístico, la división de las pacientes en dos servicios diferentes es decir Oncocirugía y Oncoginecología, trae consigo diferentes retos en cuanto a homogenizar criterios para tratamiento, ya que algunos de estos expedientes incompletos son debido a la diferencia en cuanto a solicitud de marcadores inmunohistoquímicos, incluso una mala descripción de tamaño tumoral, localización y estado axilar. Esto genera una ventana de oportunidad para la búsqueda de homogenizar los patrones de exploración clínica y de solicitud de marcadores tumorales, con la intención de mejorar el pronóstico de la paciente.

Encontramos que 5 variables de las 7 iniciales, que tienen poder estadístico mediante regresión logística, 2 de ellas como factor protector y 3 como factor de riesgo, las variables asociadas como factor protector fueron:

La edad en este estudio es descrita como un factor protector lo cual tiene relación con lo publicado a nivel mundial como lo menciona Grumpelt y Col.⁴³ ellos encontraron mediante un estudio retrospectivo que pacientes mayores de 75 años no presentaban Metástasis de cáncer de mama, esto se encontró de igual manera en pacientes post menopaúsicas (50-74 años de edad) eso pudiera deberse al efecto hormonal de la paciente.

La presencia de HER-2 neu en nuestro estudio es considerada como un factor protector. El receptor HER-2 neu positivo, normalmente se encuentra expresado en un 20-30% de la población mundial con cáncer de mama ⁴⁴, en este estudio se

encontró en un 29%. encontrando una asociación estadísticamente significativa de protección para una menor posibilidad de aparición de Ganglio centinela positivo con una probabilidad de que esto suceda del 32.4%, esta asociación ya fue estudiada con anterioridad por Chia S. y Col.⁴⁵ En un estudio que incluyo 4,444 pacientes donde encontraron que la sobreexpresión de HER-2 neu se correlaciona con un peor pronóstico en el cáncer de mama con GC negativos, lo que nosotros interpretamos como un factor protector para la aparición de GC positivo en pacientes con HER-2 neu, resulta ser al final una correlación de peor pronóstico (HER-2 neu positivo + GC negativo), basándonos en dicho artículo, aunque es bien sabido que la sobreexpresión de HER-2 neu siempre será considerada como mal pronóstico.

Las variables asociadas como factor de riesgo fueron:

El grado histológico SBR encontramos que entre mayor sea el grado mayor posibilidad de asociación con la presencia de ganglio centinela, como menciona Le Doussal y col. El grado histológico elevado es uno de los factores mayormente asociado a enfermedad metastásica ganglionar o extra-ganglionar ⁴⁶, en nuestros resultados encontramos que la posibilidad de presentar GC positivo con un grado histológico SBR, elevado es 55.7%.

Receptor estrógeno positivo dentro del estudio encontramos que existe una asociación entre ganglio centinela positivo y la presencia de RE positivo, esta asociación es explicada de la siguiente manera la presencia de RE positivo en cánceres de mama es la condición mas común, que representan el 75 % de todos los casos de cáncer, así que si nos basamos en frecuencia la posibilidad de encontrar GC positivo en presencia de RE positivo, será mayor. Pero bien el RE positivo no es considerado como un factor de mal pronóstico sino todo lo contrario por lo que podemos interpretar que Aunque la presencia de RE positivo se asocia con mayor posibilidad de tener GC esta condición no es de mal pronóstico sino es de buen pronóstico sabemos que pacientes con RE negativos tendrán mayor posibilidad de Recurrencia a 5 años.⁴⁷

Invasión linfática y/o vascular (ILV) positiva. En nuestro estudio encontramos una fuerte asociación en cuanto a GC positivo y ILV positiva. La ILV positiva parece ser un indicador de mal pronóstico, como demostró Emad A. Rakha y col.⁴⁸ En su estudio que incluyó 3812 pacientes donde encontró que la presencia de ILV tiene una fuerte asociación con GC positivo y no solo eso sino que pacientes previamente diagnosticados como GC negativos presentaron cambio de estado, haciendo la recomendación de realizar intencionadamente búsqueda de ILV en pacientes con GC positivo. En nuestro estudio esta asociación entre GC positivo y ILV positiva fue la que mayor poder estadístico presentó, nosotros encontramos que puede existir una probabilidad de esta asociación del 76.5%.

Dentro de los objetivos secundarios, se buscó encontrar frecuencia de recurrencia y mortalidad, encontrando los siguientes resultados: Frecuencia de recurrencia en nuestra población es de 9.4% y la mortalidad es de 4.9%, Según la OMS en México la recurrencia oscila entre el 4.1 y 9.2 % y la mortalidad entre 10.1 a 13.2%.⁴⁹ Tomemos en cuenta que solo ingresamos pacientes con etapas clínicas tempranas quienes tienen menor mortalidad pero mayor posibilidad de recurrencia.

Se realizó una regresión logística entre GC y Recurrencia esto basado en los objetivos secundarios, todas las pacientes del estudio tuvieron un año de seguimiento como mínimo, en nuestro estudio encontramos una asociación entre GC positivo y recurrencia, como ya lo había descrito Un Katz y col.⁵⁰ Existe una relación directa entre el número de GC positivos y la posibilidad de recurrencia, teniendo el peor pronóstico cuando se cuenta con más de 4 GC positivos con tasas tan elevadas como 20% de recurrencia. Es importante mencionar que no solo la presencia de GC se asocia con recurrencia sino también juega un papel muy importante el tamaño tumoral sobre todo en mayores de 4cm. Nosotros encontramos que la presencia de GC positivo tiene un OR de 2.41 de presentar recurrencia, siendo considerado como un factor de riesgo. Además de la regresión logística multivariable, se decidió realizar una curva de Kaplan-Meier, que en



forma gráfica nos permite apreciar la evolución temporal según la presencia de ganglio centinela, en ella encontramos que el grupo de GC negativo tiene una probabilidad sin desarrollo de recurrencia mejor que el grupo de pacientes con GC positivo, en quienes podemos ver como a los 60 meses de seguimiento presentan una marcada separación respecto a la curva del otro grupo (GC negativo) con una caída en la probabilidad sin desarrollo de recurrencia hasta un 0.79 comparado con el 0.92 de GC negativo.

Existen otros factores que pueden ayudar a predecir la recurrencia de la enfermedad locorregional, estos incluyen la edad al momento del diagnóstico, estado de receptores hormonales, la presencia de invasión linfovascular o la extensión ganglionar extracapsular. Por lo que sería una ventana de oportunidades basadas en la base de datos de este proyecto realizar una búsqueda de factores predictores de recurrencia en nuestra población. Siendo requerido para esto un mínimo de 1000 repeticiones.



13. LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.

La falta de expedientes completos, proponiendo la realización de una hoja de identificación inicial que contemple todos los aspectos requeridos para una adecuada estadificación siendo esta hoja obligatoria para servicios de Oncoginecología y Oncocirugía.

Este estudio deja la puerta abierta para continuar con el seguimiento de las pacientes ya que en la actualidad ya nos convertimos en el principal sitio de referencia de Ca de mama por lo que se podrían ampliar la base de datos y obtener resultados aún mejores y porque no abrir la línea de investigación hacia recurrencia buscando factores asociados.

14. CONCLUSIONES.

Encontramos en nuestra población 5 variables asociadas con GC positivo:

- La Edad un factor protector bien establecido entre mayor edad menor posibilidad de GC positivo.
- La presencia de HER-2 neu Positivo se asocia en nuestra población con menor posibilidad de presentar GC positivo.
- El Grado histológico SBR, entre mayor sea el grado (menos diferenciado) existe mayor posibilidad de GC positivo.
- El Receptor de Estrógenos positivo tendrá una asociación con GC positivo, pero lejos de ser un factor de mal pronóstico este es un estado de buen pronóstico para la enfermedad.
- Invasión linfática y/o vascular la variable de peor pronóstico ya que esta se asocia con peor pronóstico de la enfermedad en función del tamaño del tumor, nosotros encontramos que la ILV positiva se asocia con GC positivo.
- Encontramos una asociación en cuanto a GC positivo y recurrencia, es posible que tenga una relación con los factores interpretados previamente, encontramos además que la posibilidad sin desarrollo de recurrencia disminuye de manera importante en pacientes con GC positivo.

15. BIBLIOGRAFÍA.

1. Instituto Nacional de Estadística y Geografía, ESTADÍSTICAS A PROPÓSITO DEL... DÍA MUNDIAL DE LA LUCHA CONTRA EL CÁNCER DE MAMA (19 DE OCTUBRE) 16 DE OCTUBRE 2015 AGUASCALIENTES, AGS. PÁGINA 1/14
2. Registro Nacional de Cáncer, Cancún, Quintana Roo, 19 de febrero 2014
3. Burke W, Daly M, Garber J, Botkin J, Kahn MJ, Lynch P, McTiernan A, Offit K, Perlman J, Petersen G, Thomson E, Varricchio C. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II. BRCA1 and BRCA2. Cancer Genetics Studies Consortium. JAMA 1997; 277:997-1003.
4. Chlebowski RT, Col N, Winer EP, Collyar DE, Cummings SR, Vogel VG et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment of pharmacologic interventions for breast cancer risk reduction including tamoxifen, raloxifene, and aromatase inhibition. (2002). *J Clin Oncol*; 20:3328–3343.
5. Bevers TB. (2008). Primary prevention of breast cancer, screening for early detection of breast cancer, and diagnostic evaluation of clinical and mammographic breast abnormalities. En: Hunt KK, Robb GL, Storm EA, Ueno NT, editors. Breast Cancer. New York: Springer; p. 36-54.
6. Nixon AJ, Neuberg D, Hayes DF, Gelman R, Connolly JL, Schnitt S, Abner A, Recht A, Vicini F, Harris JR. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:888-894.11.
7. Albain KS, Allred DC. Breast cancer outcome and predictors of outcome: are there age differentials? *J Natl Cancer Inst Monogr* 1994; 16:35-42.
8. Fisher B, Dignam J, Tan-Chiu E, Anderson S, Fisher ER, Wittliff JL, Wolmark N. Prognosis and treatment of patients with breast tumors of one centimeter or less and negative axillary lymph nodes. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:112-120.

9. Page DL. Special types of invasive breast cancer, with clinical implications. *Am J Surg Pathol* 2003; 27:832-835.
10. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GM, Ruby SG, O'Malley F, Simpson JF, Connolly JL, Hayes DF, Edge SB, Lichter A, Schnitt SJ. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:966-978
11. Bloom HJ, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer* 1957; 11:359-377.
12. Lee AH, Pinder SE, Macmillan RD, Mitchell M, Ellis IO, Elston CW, Blamey RW. Prognostic value of lymphovascular invasion in women with lymph node negative invasive breast carcinoma. *Eur J Cancer* 2006; 42:357-362.
13. Pieter JT, Nieweg O, Valdés Olmos R, Rutgers EJ, Kroon B. (2001). History of sentinelnode and validation of the technique. *Breast Cancer Res*;3:109e12.
14. Gould EA, Winship T, Philbin PH, Kerr HH. Observations on a 'sentinel node' in cancer of the parotid. *Cancer* 1960; 13: 77-78.
15. Cabañas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. 1977. *Cancer*; 39:456e66.
16. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. (1992). Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg.*; 127:392-399.
17. Laia Bernet, Antonio Pinero, Sergi Vidal-Sicart, Vicente Peg, Julia Giménez, Manuel Algara, Basilio Duenas et al. Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Revisión 2013 de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria, *Revista de Senología y Patología Mamaria* Volume 27, Issue 1, January–March 2014, Pages 43–53
18. Goyal A and Mansel R. Recent advances in sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Current Opinion in Oncology* 2008, 20:621–626

19. Revisión sistemática de la literatura científica sobre la técnica de la biopsia del ganglio centinela en el cáncer de mama Revista de Senología y Patología Mamaria Vol. 16. Núm. 01. Enero 2003.
20. Layfield DM, Agrawal A, Roche H, Cutress RI. Intraoperative assessment of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Br J Surg.*2011;98:4 - 17.
21. Abou-Nukta F, Ariyan S. Sentinel lymph node biopsies in melanoma. ¿How many nodes do we really need? *Ann Plast Surg.*2008;60:416 – 9.
22. Tsujimoto M, Nakabayashi K, Yoshidome K, Kaneko T, Iwase T, Akiyama F, et al. One-step nucleic acid amplification for intra-operative detection of lymph node metastasis in breast cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2007;13:4807---16.
23. Viale G, Mastropasqua MG, Maiorano E, Mazzarol G. Pathologic examination of the axillary sentinel lymph nodes in patients with early-stage breast carcinoma: Current and resolving controversies on the basis of the European Institute of Oncology experience. *Virchows Arch.* 2006;448:241---7
24. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editores. *The AJCC cancer staging manual.* 7th ed. New York, USA: Springer; 2010.
25. Goyal, A., Newcombe, R. G. and Mansel, R. E. Clinical relevance of multiple sentinel nodes in patients with breast cancer. *British Journal of Surgery*, 92: 438–442. doi: (2005)10.1002/bjs.4906
26. Foote FW Jr, Stewart FW. Lobular carcinoma in situ: a rare form of mammary carcinoma. (1941). *Am J Pathol*; 17: 491-499.
27. Winchester DJ, Chang HR, Gravies Ta, Menck HR, Bland KL, Winchester DP (1998) A comparative analysis of lobular and ductal carcinoma of the breast: presentation, treatment, and outcomes. *J Am Coll Surg*; 186: 416–422.
28. Infiltrating lobular carcinoma of the breast. (1996). Clinico pathologic analysis of 975 cases with reference to data on conservative therapy and metastatic patterns. *Cancer*; 77: 113–120
29. Histological Classification of Breast Cancer. En: Bombardieri E, Bonadonna G, Gianni L, editors. (2008). *Breast Cancer Nuclear Medicine in Diagnosis and Therapeutic Options.* Berlin, Springer, p 3-12

30. Medullary carcinoma of the breast: an association with negative hormonal receptors. *J Surg Oncol*; 25: 76–78.
31. Mucinous carcinoma of the breast. A clinicopathologic, histochemical, and immunocytochemical study with special reference to neuroendocrine differentiation. *Am J Surg Pathol*; 18: 702–711
32. Locoregional recurrence after sentinel lymphnode dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases. The American College of Surgeons Oncology Group Z0011 Randomized Trial. *Ann Surg*. 2010; 252:426–33
33. The International Breast Cancer Study Group Trial 23-01 investigators. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node metastases (IBCSG 23-01): A phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2013; 14:297–305
34. David N. Krag, MD, Stewart J. Anderson, et al Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial *Lancet Oncol*. 2010 October ; 11(10): 927–933. doi:10.1016/S1470-2045(10)70207-2.
35. Darius S. Francescatti, Melvin J. Silverstein *Breast Cancer A New Era in Management* Springer Science + Business Media New York 2014, 432 pag.
36. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, Leitch M, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases. The American College of Surgeons Oncology Group Z0011 Randomized Trial. *Ann Surg*. 2010; 252:426-33.
37. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, Viale G, Luini A, Veronesi P, et al, The International Breast Cancer Study Group Trial 23-01 investigators. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node metastases (IBCSG 23-01): A phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2013; 14:297-305.

38. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown A, Harlow SP, Costantino JP, et al. Primary outcome results of NSABP B-32, a randomized phase iii clinical trial to compare sentinel node resection (SNR) to conventional axillary dissection (AD) in clinically node-negative breast cancer patients. J Clin Oncol, 2010 ASCO Annual Meeting Proceedings. 2010; 28(18 Suppl (June 20 Supplement)):. Abstract LBA505
39. Donker M, Straver ME, van Tienhoven G, van de Velde CJ, Mansel RE, Litière S, et al. Comparison of the sentinel node procedure between patients with multifocal and unifocal breast cancer in the EORTC 10981-22023 AMAROS Trial: Identification rate and nodal outcome. Eur J Cancer. 2013; 49:2093-100.
40. American Society of Clinical Oncology, Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update JCO May 1, 2014 vol. 32 no. 13 1365-1383
41. The National Comprehensive Cancer Network, NCCN Guidelines® & Clinical Resources Breast Cáncer Versión 2.2015
42. Hoffmann J, Souchon R, Lebeau A, Öhlschlegel C, Gruber SG, Rageth C, AGO; DGS; SGS; ÖGS; Panelists; Executive Board Members. German, Austrian and Swiss consensus conference on the diagnosis and local treatment of the axilla in breast cancer. Eur J Cancer. 2013; 49:2277-83.
43. Grumpelt, A. Ignatov, Tchaikovski, E. Burger. Tumor characteristics and therapy of elderly patients with breast cancer, Journal of Cancer Research and Clinical Oncology pp 1-8. 25 January 2016
44. DJ Slamon, GM Clark, SG Wong, WJ Levin, A Ullrich, WL McGuire Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene Science, 235 (1987), pp. 177–182
45. Chia S, Norris B, Speers C, Cheang M, Gilks B, Gown AM, Huntsman D, Olivotto IA, Nielsen TO, Gelmon K, Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression as a prognostic factor in a large tissue microarray series of node-negative breast cancers. J Clin Oncol. 2008;26(35):5697.

46. V. Le Doussal, M. Tubiana-Hulin, S. Friedman, K. Hacen, Prognostic value of histologic grade nuclear components of Scarff-Bloom-Richardson (SBR). An improved score modification based on a multivariate analysis of 1262 invasive ductal breast carcinomas, *Cancer* Volume 64, Issue 9, pages 1914–1921, 1 November 1989
47. Colzani E, Liljegren A, Johansson AL, Adolfsson J, Hellborg H, Hall PF, Czene K, Prognosis of patients with breast cancer: causes of death and effects of time since diagnosis, age, and tumor characteristics. *J Clin Oncol.* 2011 Oct;29(30):4014-21. Epub 2011 Sep 12
48. Rakha EA, Martin S, Lee AH, Morgan D, Pharoah PD, Hodi Z, Macmillan D, Ellis IO (2012) The prognostic significance of lymphovascular invasion in invasive breast carcinoma. *Cancer* 118(15):3670–3680
49. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, *Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11* [Internet]. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed July 7, 2014.
50. Katz A, Strom EA, Buchholz TA, Thames HD, Smith CD, Jhingran A, Hortobagyi G, Buzdar AU, Theriault R, Singletary SE, McNeese MD, Locoregional recurrence patterns after mastectomy and doxorubicin-based chemotherapy: implications for postoperative irradiation. *J Clin Oncol.* 2000;18(15):2817.

16. ANEXOS

ANEXO 1.

TX:	No se puede evaluar el tumor primario.
T0:	No hay evidencia de cáncer en la mama.
Tis:	Se refiere al carcinoma in situ
Tis (DCIS):	El DCIS es un cáncer no invasivo, pero si no se extirpa, más adelante puede avanzar a un cáncer de mama invasivo.
Tis (LCIS):	El carcinoma lobular in situ (LCIS) describe las células anormales que se encuentran en los lobulillos o las glándulas de la mama.
Tis (enfermedad de Paget):	La enfermedad de Paget del pezón es una forma rara de cáncer de mama no invasivo en etapa temprana que se limita a las células cutáneas del pezón.
T1	T1a es un tumor que mide más de 1 mm, pero hasta 5 mm o menos. T1b es un tumor que mide más de 5 mm, pero hasta 10 mm o menos. T1c es un tumor que mide más de 10 mm, pero hasta 20 mm o menos
T2:	La parte invasiva del tumor mide más de 20 mm pero menos de 50 mm.
T3:	La parte invasiva del tumor mide más de 50 mm.
T4:	T4a significa que el tumor ha crecido hasta afectar la pared torácica. T4b es un tumor que ha crecido hasta afectar la piel. T4c es el cáncer que ha crecido hasta afectar la pared torácica y la piel. T4d es un cáncer inflamatorio de mama.
NX:	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos.
N0:	No se encontró presencia de cáncer en los ganglios linfáticos.
N0(i+):	Cuando se encuentran áreas muy pequeñas de células tumorales "aisladas" en un ganglio linfático debajo del brazo, denominados ganglios linfáticos axilares.
N1mic:	El cáncer en los ganglios linfáticos axilares mide más de 0.2 mm, pero menos de 2 mm y solo se puede observar con un microscopio.
N1:	El cáncer se ha diseminado a un número de uno a tres ganglios linfáticos axilares debajo del brazo y mide, al menos, 2 mm.
N2:	N2a es el cáncer que se ha diseminado a un número de 4 a 9 ganglios linfáticos axilares o debajo del brazo. N2b es el cáncer que se ha diseminado a ganglios linfáticos mamarios internos sin diseminarse a los ganglios axilares.
N3:	N3a es el cáncer que se ha diseminado a 10 o más ganglios linfáticos debajo del brazo o a aquellos ubicados debajo de la clavícula. N3b es el cáncer que se ha diseminado a los ganglios mamarios internos y a los ganglios axilares. N3c es el cáncer que se ha diseminado a los ganglios linfáticos ubicados por encima de la clavícula, denominados ganglios linfáticos supraclaviculares.
MX:	No se puede evaluar la diseminación a distancia.
M0:	La enfermedad no ha hecho metástasis.
M0 (i+):	No hay evidencia clínica ni radiográfica de metástasis a distancia, pero se

	encuentra evidencia microscópica de células tumorales en la sangre, la médula ósea u otros ganglios linfáticos de un tamaño de hasta 0.2 mm en una paciente sin otra evidencia de metástasis.
M1:	Hay evidencia de metástasis en otra parte del cuerpo, es decir, hay células del cáncer de mama que crecen en otros órganos.

Estadio 0:	El estadio cero (0) describe una enfermedad que se limita a los conductos y lobulillos del tejido mamario y que no se ha diseminado al tejido circundante de la mama. También se denomina cáncer no invasivo (Tis N0 M0).
Estadio IA:	El tumor es pequeño, invasivo y no se ha diseminado a los ganglios linfáticos (T1, N0, M0).
Estadio IB:	El cáncer se ha diseminado solo a los ganglios linfáticos y mide más de 0.2 mm, pero menos de 2 mm. No hay evidencia de tumor en la mama o el tumor en la mama mide 20 mm o menos (T0 o T1, N1mic, M0).
Estadio IIA:	Cualquiera de estas condiciones: No hay evidencia de un tumor en la mama, pero el cáncer se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares, aunque no a zonas distantes del cuerpo (T0, N1, M0). El tumor mide 20 mm o menos y se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares (T1, N1, M0). El tumor mide más de 20 mm pero menos de 50 mm y no se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares (T2, N0, M0).
Estadio IIB:	Cualquiera de estas condiciones: El tumor mide más de 20 mm pero menos de 50 mm y se ha diseminado a un número de uno a tres ganglios linfáticos axilares (T2, N1, M0). El tumor mide más de 50 mm pero no se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares (T3, N0, M0).
Estadio IIIA:	Un cáncer de cualquier tamaño que se haya diseminado a un número de 4 a 9 ganglios linfáticos axilares, pero no a otras partes del cuerpo (T0, T1, T2 o T3, N2, M0). El estadio IIIA también puede ser un tumor mayor de 50 mm que se ha diseminado a un número de uno a tres ganglios linfáticos (T3, N1, M0).
Estadio IIIB:	El tumor se ha diseminado a la pared torácica o ha causado hinchazón o ulceración de la mama o se diagnostica como cáncer inflamatorio de mama (en inglés). Puede o no haberse diseminado a los ganglios linfáticos debajo del brazo, pero no se ha diseminado a otras partes del cuerpo (T4; N0, N1 o N2; M0).
Estadio IIIC:	Tumor de cualquier tamaño que no se ha diseminado a partes distantes del cuerpo, pero se ha diseminado a 10 o más ganglios linfáticos axilares o a los ganglios linfáticos del grupo N3 (cualquier T, N3, M0).
Estadio IV (metastásico):	El tumor puede tener cualquier tamaño y se ha diseminado a otros órganos, como huesos, pulmones, cerebro, hígado, ganglios linfáticos distantes o pared torácica (cualquier T, cualquier N, M1).



Hospital Central
"Dr. Ignacio Morones Prieto"



San Luis Potosí, S.L.P., a 18 de Noviembre de 2014.

Dr. Christian Alemán Muñiz
R3 Ginecología
Investigador principal

Por este conducto se le comunica que el Comité de Ética en Investigación y el Comité de Investigación de esta Institución, han sido enterados de la revisión y aprobación, por parte de su Comité Académico, del protocolo titulado:

"Factores Pronósticos Asociados a la presencia de ganglio centinela positivo en pacientes con Cáncer de mama".

El número de registro es: **112-14**, el cual deberá agregar a la documentación subsecuente, que presente a este comité.

De igual forma, pido sea tan amable de comunicarnos la fecha de inicio de su proyecto, la evolución y el informe final pertinente.

Atentamente,

Dr. Carlos Gilberto Alonso Rivera
Presidente
Comité de Ética en Investigación y Comité de Investigación
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"

C.C.P. Archivo

 **Hospital Central**
Dr. Ignacio Morones Prieto

18 NOV. 2014

**COMITE DE ETICA
EN INVESTIGACION**
SAN LUIS POTOSI, S.L.P.

"2014, Año de Octavio Paz"