

Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud



**RELACIÓN DE LA EXPLORACIÓN FÍSICA Y EL ULTRASONIDO CON
LA METÁSTASIS GANGLIONAR EN CÁNCER DE MAMA**

presentada por

Dra. Ivonne Flores García

para obtener el grado de

Ginecología y Obstetricia

Programa Multicéntrico de Especialidades Médicas
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud - Secretaría de Salud del
Estado de Nuevo León

Monterrey, Nuevo León, México

26 de Noviembre de 2020

Dedicatoria

A César Iván Flores García, para que donde estés, te sientas orgulloso de mi.

Agradecimientos

Al Dr. Gerardo Israel Magallanes, por su paciencia, dedicación y ejemplo durante mi formación y durante la realización de este estudio. Eternamente agradecida.

A la Dra. Sylvia de la Rosa, por su tiempo, su ayuda y su conocimientos para llevar acabo este trabajo

A la Dra. María Elizabeth Fraustro por su apoyo en los momentos complicados para seguir adelante en este camino

Al Dr. Enrique Saldivar por haber estado conmigo en el inicio de la vida profesional real, por no dejarme desistir.

Lista de abreviaturas	6
Resumen	7
Capítulo 1 – Planteamiento del problema.....	8
Antecedentes	8
Planteamiento del problema.....	10
Objetivos de la investigación	12
<i>Objetivo principal</i>	12
<i>Objetivos secundarios</i>	12
Justificación	13
Alcance del estudio	13
Capítulo 2 - Marco teórico	14
Mama	14
Abordaje diagnóstico	14
Estadificación del cáncer de mama AJCC 8	15
Exploración física	28
Ultrasonido de mama	29
Ganglio centinela	30
Capítulo 3 - Metodología	32
Diseño del estudio	32
Pacientes.....	32
Criterios de inclusión	32
Criterios de exclusión.....	33
Metodología de la investigación	33
Técnicas de análisis estadístico	34
<i>Métodos y modelos de análisis de los datos según tipo de variables</i>	34
<i>Programas a utilizar para análisis de datos</i>	34
Consideraciones éticas	34
<i>Cumplimiento con las leyes y regulaciones</i>	34
<i>Consentimiento informado</i>	35
Capítulo 4 – Resultados	36
Capítulo 5- Análisis y discusión de resultados.....	47
Conclusión.....	50

Referencias.....51

Lista de abreviaturas

1. AJCC8: Comité americano del cáncer. 8va edición.
2. T: Tamaño tumoral
3. N: Nódulos
4. VPN: Valor predictivo positivo
5. VPP: Valor predictivo negativo
6. QT: Quimioterapia
7. RT: Radioterapia
8. BAAF: Biopsia por aspiración con aguja fina
9. RE: Receptores de estrógenos
10. RP: Receptores de progesterona
11. Her2: Factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2
12. TN : Triple Negativo
13. EF: exploración física
14. US: ultrasonido

Resumen

ANTECEDENTES: El cáncer de mama es un problema de salud mundial, el primer lugar en incidencia de cáncer en mujeres, con una alta mortalidad. Uno de los factores pronósticos más importantes es la presencia de metástasis a ganglios linfáticos axilares. El abordaje inicial actualmente es con exploración física, ultrasonido de mama y estudio de ganglio centinela, siendo este último el estándar de oro, sin embargo representa un método invasivo.

OBJETIVO: Describir la proporción de las pacientes que cuentan con una EF y USm negativos para metástasis axilar y ganglio centinela positivo. Así como sus características clínicas e histopatológicas.

DISEÑO DEL ESTUDIO: Observacional, descriptivo y retrospectivo. Se analizaron datos de pacientes que se hayan sometido a estudios de imagen, valoración clínica y ganglio centinela como estadificación axilar en Tec Salud, de mayo de 2015 a septiembre de 2017.

RESULTADOS: Se analizaron un total de 107 pacientes en las que se realizó estudio de ganglio centinela en el periodo estudiado. Comparado con el ganglio centinela la EF y USm presentó una sensibilidad del 73.3%, especificidad del 29.4%, VPP de 84.6%, VPN 17.2%. Dentro del objetivo principal del estudio se observó que de las pacientes con ultrasonido negativo el 12.3% de ellas presentaron ganglio centinela positivo. No se encontraron diferencias significativas de acuerdo a las características histopatológicas y moleculares de estas pacientes.

CONCLUSIÓN: Se encontró una proporción importante de pacientes que presentaron resultado falso negativo del ultrasonido de mama, por lo tanto no hay evidencia para pensar que la realización del ultrasonido es suficiente para determinar metástasis axilares.

Capítulo 1 – Planteamiento del problema

Antecedentes

El cáncer de mama, a lo largo de los años, sigue ocupando el primer lugar en incidencia de cáncer en mujeres a nivel mundial, con un total de casos estimados a 2018 de 2 088 049 lo que representa el 24% del total de casos de cáncer. En el continente americano se detectan más de 462.000 casos nuevos por año y casi 100,000 muertes por cáncer de mama. Con una incidencia de 46.3 casos nuevos por cada 100,000 habitantes. (1).

En México se diagnostican alrededor de 27,000 casos nuevos por año en las mujeres, lo que representa el 40% de todos los tumores diagnosticados en mujeres por año en nuestro país, provocando alrededor de 6,800 muertes por año. (1)

En nuestro país, en el año 2013 la incidencia más alta de neoplasias mamarias se presenta en las mujeres de 60 a 64 años, seguidas por las del grupo de 50 a 59 años, y de las de 45 a 49. Estos datos concuerdan con lo reportado a nivel internacional, donde se señala que son las mujeres mayores de 40 años en quienes principalmente incide la enfermedad. (2)

Con base en el número anual de nuevos casos de cáncer de mama, de 2010 a 2019 se observa un incremento en la incidencia de esta enfermedad. En 2019 se ubica la tasa más alta, cerca de 19 casos nuevos por cada 100 mil personas de 20 años o más. (3)

Algunas de las razones que inciden en el incremento de casos de este tipo de cáncer son: el aumento de la población de mujeres de 35 a 54 años, mayor número de tamizajes para esta enfermedad, los factores de riesgo asociados a cambios socioculturales y ambientales y la predisposición genética a mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2. (3)

En México durante 2017, para la población de 20 años o más, de cada 100 egresos hospitalarios por cáncer, 24 son por el cáncer de mama, lo que lo ubica en la principal causa de egreso hospitalario por tumores malignos por genero, uno de cada 100 hombres y 37 de cada 100 mujeres que egresan por cáncer, es debido a un tumor maligno de mama. (3)

A nivel nacional, la tasa de mortalidad por cáncer de mama es de 17.19 defunciones por cada 100 mil mujeres de 20 años o más (3)

La tasa de mortalidad se eleva con la edad, de manera que ese es uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo del cáncer de mama. La tasa de mortalidad específica para el año 2009 según la NORMA Oficial Mexicana NOM-041-SSA2-2011, Para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama en el grupo de mujeres de 40 a 49 años de edad fue de 14.9 por 100 mil; en las de 50 a 59 años de edad de 29.1, en las mujeres de 60 a 69 de 37.0 y en las de 70 y más años de edad la mortalidad fue de 53.1 por 100 mil. (4)

Se observa que la tendencia de la mortalidad es ascendente en todos los grupos de edad con un incremento mayor en las mujeres mayores de 60 años. Se estima que la

incidencia y la mortalidad seguirán aumentando de manera importante debido al envejecimiento poblacional, a los cambios en los patrones reproductivos, a una mayor prevalencia de los factores de riesgo y a los problemas para el acceso oportuno a la detección, el diagnóstico temprano y el tratamiento adecuados. (4).

La etapa clínica al momento del diagnóstico, representa un indicador importante para la supervivencia de la paciente, con una sobrevivida a los 5 años que va desde el 100% en etapa clínica 0 y I, 93 % para aquellos que se diagnostican en etapa II, 72% en etapa III y 22 % para los que se diagnostican en etapa IV (5)

Es importante una estadificación correcta, para definir tratamientos sin embargo en México más de la mitad de los casos se diagnostican en etapas avanzadas (6)

La mayoría de las mujeres con cáncer de mama en estadio temprano tienen ganglios negativos en el momento del diagnóstico.(7)

La disección de ganglios linfáticos axilares ha sido parte de la cirugía para el cáncer de mama desde la descripción de la mastectomía radical en 1907, este procedimiento identifica metástasis a ganglios linfáticos y mantiene control regional de la enfermedad (7)

Planteamiento del problema

El tratamiento quirúrgico del cáncer de mama consistía tradicionalmente en la resección del tumor primario y la disección de los ganglios linfáticos axilares. Existen

importantes morbilidades a corto y largo plazo asociadas con la disección de los ganglios linfáticos axilares, incluida la formación de seromas, alteración del movimiento del hombro, neuropatía y linfedema del brazo. Como consecuencia del cribado poblacional y el mayor uso de la mamografía de vigilancia, el cáncer de mama a menudo se diagnostica con un tamaño más pequeño cuando es menos probable que se produzcan metástasis en los ganglios linfáticos axilares. (8)

El abordaje de los estadios clínicos del cáncer de mama ha ido evolucionando; actualmente la exploración física, el ultrasonido de mama y el ganglio centinela son el protocolo a realizar en el abordaje de las pacientes en etapas clínicas tempranas, siendo éste último el estándar de oro para predecir el estado de los ganglios linfáticos axilares. (9,10)

El ganglio centinela es el primer sitio de metástasis, se decide su realización después de una evaluación con exploración física y ultrasonido de mama.

Se sabe que el estudio de ganglio centinela no se encuentra disponible en todas las regiones del país y que las pacientes no tienen acceso a estos recursos ilimitadamente lo cual provoca que haya un retraso en el abordaje de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en etapa temprana.

Aunado a esto, el estudio de ganglio centinela al ser un procedimiento quirúrgico presenta riesgos, en un estudio Lee Gravatt y cols. identificaron complicaciones durante y

posterior al procedimiento de ganglio centinela en el que se reportaron, anafilaxia a los medios de contraste, infección de la herida axilar, seroma axilar y hematoma axilar. A los 6 meses, se reportaron parestesias axilares, y disminución del rango de movimiento de las extremidades superiores así como linfedema proximal de las extremidades superiores. (11)

Objetivos de la investigación

Tomando en cuenta el problema actual que representa el cáncer de mama en el país y en el mundo, así como los costos y la disponibilidad de los centros de atención para la realización de ganglio centinela. La finalidad de este estudio es establecer la utilidad de la exploración física y el ultrasonido de mama para determinar metástasis axilar en pacientes con cáncer de mama temprano de bajo riesgo.

Objetivo principal

- Determinar la proporción de pacientes que presentan metástasis ganglionar por ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama y exploración física y ultrasonido negativos.

Objetivos secundarios

- Determinar por subgrupos de edad y etapa clínica la proporción de pacientes que presentan metástasis ganglionar por ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama y exploración física y ultrasonido negativos

- Determinar por subtipo de inmunohistoquímica la proporción de pacientes que presentan metástasis ganglionar por ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama y exploración física y ultrasonido negativos

Justificación

El estudio de ganglio centinela no se encuentra accesible en todos los centros de atención del país, podremos analizar si es o no necesario modificar la estadificación axilar actual y pensar en omitir el ganglio centinela en cierto grupo de pacientes de una forma segura. Todo esto ayuda a reducir costos y hacer más accesible el abordaje de las pacientes en estas etapas clínicas por lo que consideramos importante investigar sobre el tema.

Alcance del estudio

El estudio cuenta con la limitante de que la población estudiada pertenece a un solo centro de mama por lo que la externalización de los resultados se limitará a pacientes con las características de la población estudiada. La fortaleza del presente estudio se basa en que las pacientes que se abordan en este centro llevan un seguimiento estrecho por lo que es poco probable que haya datos faltantes o con reportes inadecuados.

Capítulo 2 - Marco teórico

Mama

La comprensión de las enfermedades de la mama exige un conocimiento operativo de su anatomía normal y componentes celulares, cada elemento da origen a lesiones benignas y malignas. (12)

Los síntomas más referidos por las mujeres con trastornos de la mama son dolor, masa palpable y secreción del pezón, aunque son inespecíficos deben evaluarse por la posibilidad de que exista una neoplasia maligna. (12)

El cáncer de mama es la primera causa de neoplasia en las mujeres a nivel mundial (1) una mujer que viva hasta los 90 años tiene una probabilidad de 1 de 8 de desarrollar cáncer de mama (12)

Abordaje diagnóstico

El cáncer de mama en etapas iniciales se presenta de manera subclínica en la mayoría de los casos, es decir que solamente es detectable por estudios de imagen, en menor proporción por clínica; sin embargo otra forma de presentación común es como un tumor no doloroso que hasta en 30% se asocia a adenopatías axilares.

Los tumores localmente avanzados en nuestro país representan 70% de las etapas clínicas al diagnóstico, pueden incluir cambios cutáneos como edema, ulceración,

cutánides, así como afectación de ganglios como los supra e infraclaviculares homolaterales. (13,14)

El estado de los ganglios linfáticos refleja la interacción entre la agresividad del tumor que tiende a crecer y el tamaño de la metástasis y, por otro lado, la resistencia del huésped en su esfuerzo por contener el cáncer. La afectación de los ganglios linfáticos es el principal factor pronóstico, para predecir la supervivencia general y la supervivencia libre de enfermedad. A los 5 años, para todos los tipos de cáncer, las tasas de supervivencia son superiores al 82% para los pacientes con ganglios negativos. Esta cifra disminuye al 73% cuando hay afectación de 1 a 3 ganglios linfáticos, al 46% si afecta a 4 a 12 ganglios y desciende al 28% si se invaden más de 13 ganglios linfáticos (15)

Por tanto se encuentra de suma importancia la valoración correcta de las metástasis ganglionares para realizar el mejor abordaje indicado, dentro del estudio del ganglio centinela se encuentra la exploración física y el ultrasonido de mama, así como la realización de ganglio centinela en aquellas pacientes que no presentan clínicamente metástasis.

Estadificación del cáncer de mama AJCC 8

Es importante para el pronóstico y el abordaje de las pacientes, la estadificación de la enfermedad, cada característica de un tumor (tamaño, compromiso ganglionar, metástasis) se puede evaluar e informar clínicamente, mediante un examen físico, con o sin

imágenes, e incorporando los resultados de la biopsia, o patológicamente, que utiliza todos los datos de la estadificación clínica, más los datos de la resección quirúrgica.

Clasificación de tumores primarios (T): las definiciones para la clasificación de tumores son las mismas, ya sea que se evalúen clínica o patológicamente. Se utiliza una designación de cT o pT para indicar si la estadificación se basa en criterios clínicos o patológicos. (tabla 1)

Tabla 1

Definición de tumor primario (T): clínico y patológico.

Categoría T	Criterios T
TX	No se puede evaluar el tumor primarios
T0	Sin evidencia de tumor primarios
Tis (DCIS)	Carcinoma ductal in situ
Tis (Paget)	Enfermedad de Paget del pezón NO asociada con carcinoma invasivo y / o carcinoma in situ (DCIS) en el parénquima mamario subyacente.
T1	Tumor ≤ 20 mm en su mayor dimensión

T1mi	Tumor \leq 1 mm en su mayor dimensión
T1a	Tumor $>$ 1mm pero \leq 5 mm en su mayor dimensión
T1b	Tumor $>$ 5mm pero \leq 10 mm en su mayor dimensión.
T1c	Tumor $>$ 10 mm pero \leq 20 mm en su mayor dimensión
T2	Tumor $>$ 20 mm pero \leq 50 mm en su mayor extensión
T3	Tumor $>$ 50 mm en su mayor dimensión
T4	Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica y/o a la piel (ulceración o nódulos macroscópicos); la invasión de la dermis por sí sola no califica como T4
T4a	Extensión a la pared torácica; La invasión o adherencia al músculo pectoral en ausencia de invasión de las estructuras de la pared torácica no califica como T4.

T4b	Ulceración y/o nódulos satélites macroscópicos ipsilaterales y / o edema (incluida piel de naranja) de la piel que no cumple los criterios de carcinoma inflamatorio
T4c	Tanto T4a como T4b están presentes
T4d	Carcinoma inflamatorio

Ganglios linfáticos regionales (N): los criterios de clasificación de los ganglios linfáticos difieren según si los ganglios se evalúan clínica o patológicamente. Se utiliza una designación de cN o pN para hacer la distinción. Se prefiere la clasificación patológica cuando está disponible. Los ganglios linfáticos regionales incluyen ganglios axilares, ganglios intramamarios ipsolaterales, ganglios mamarios internos y ganglios supraclaviculares. (Tabla 2 y Tabla 3)

La categorización clínica incluye ganglios detectados por estudios de imágenes (excluyendo linfogammagrafía) o por examen clínico y que tienen características altamente sospechosas de malignidad o una presunta macrometástasis histológica basada en la biopsia con aspiración con aguja fina. (16)

Tabla 2

Definición de ganglios linfáticos regionales (cN): clínico

Categoría cN	Criterios cN
cNX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
cN0	No metástasis a ganglios linfáticos regionales
cN1	Metástasis a ganglios axilares móviles ipsilaterales de nivel I,II.
cN1mi	Micrometástasis (aproximadamente 200 células) mayor de 0.2 mm pero no mayor de 2 mm,
cN2	Metástasis en ganglios linfáticos axilares ipsilaterales de nivel I, II que están clínicamente fijados; o en los ganglios mamarios internos ipsilaterales en ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares.
cN2a	Metástasis en ganglios linfáticos axilares ipsilaterales de nivel I, II fijados entre sí o con otras estructuras.

cN2b	Metástasis solo en los ganglios mamarios internos ipsilaterales. En ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares
cN3	Metástasis en los ganglios linfáticos infraclaviculares (nivel III) ipsilaterales con o sin compromiso de los ganglios linfáticos axilares de niveles I, II.
cN3a	Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales
cN3b	Metástasis en los ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales y en los ganglios linfáticos axilares.
cN3c	Metástasis en los ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales

Tabla 3

Definición de ganglios linfáticos regionales (pN): patológico

Categoría pN	Criterios pN
pNX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
pN0	No metástasis a ganglios linfáticos regionales o solo grupos de células tumorales aisladas
pN0 (i+)	Solo grupos de células tumorales aisladas (grupos de células malignas no mayores de 0,2 mm) en los ganglios linfáticos regionales
pN0(mol+)	Hallazgos moleculares positivos por reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR); no se detectaron grupos de células tumorales aisladas
pN1	Micrometástasis; o metástasis en 1-3 ganglios linfáticos axilares; y/o ganglios mamarios internos clínicamente negativos con micrometástasis o macrometástasis por biopsia de ganglio linfático centinela
pN1mi	Micrometástasis (aproximadamente 200 células) mayor de 0.2 mm pero no mayor de 2 mm,

pN1a	Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares, al menos una metástasis mayor de 2,0 mm
pN1b	Metástasis en ganglios centinela mamarios internos ipsilaterales, excluidos los grupos de células tumorales aisladas
pN1c	pN1a y pN1b combinados
pN2	Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares; o ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales positivos mediante imágenes en ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares
pN2a	Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares (al menos un depósito tumoral mayor de 2,0 mm)
pN2b	Metástasis en los ganglios linfáticos mamarios internos detectados clínicamente con o sin confirmación microscópica; con ganglios axilares patológicamente negativos
pN3	Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares; o en los ganglios linfáticos infraclaviculares (axilares de nivel III); o ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales positivos mediante imágenes en presencia de uno o más ganglios linfáticos axilares de Nivel I, II positivos; o en más

	de tres ganglios linfáticos axilares y micrometástasis o macrometástasis mediante biopsia de ganglio linfático centinela en ganglios linfáticos mamaros internos ipsilaterales clínicamente negativos; o en los ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales
pN3a	Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares (al menos un depósito tumoral mayor de 2,0 mm); o metástasis a los ganglios infraclaviculares (linfa axilar de nivel III)
cN3b	pN1a o pN2a en presencia de cN2b (ganglios mamaros internos positivos por formación de imágenes); o pN2a en presencia de pN1b
cN3c	Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales

Las categorías patológicas (pM) son las mismas que las clínicas (cM) (Tabla 4) (16)

Tabla 4

Definición de metástasis a distancia (M)

Categoría M	Criterios M
M0	No hay evidencia clínica o radiológica de metástasis a distancia
cM0(+)	No hay evidencia clínica o radiográfica de metástasis a distancia en presencia de células tumorales o depósitos no mayores de 0.2 mm detectados microscópicamente o por técnicas moleculares en sangre circulante, médula ósea u otro tejido ganglionar no regional en un paciente sin síntomas o signos de metástasis
cM1	Metástasis a distancia detectada clínica o radiológicamente
pM1	Cualquier metástasis histológicamente probada en órganos distantes; o en ganglios no regionales, metástasis mayores de 0,2 mm

Tabla 5

Grupos de estadios anatómicos del AJCC

Cuando T es...	Cuando N es...	Cuando M es...	La etapa es...
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	IA
T0	N1mi	M0	IB
T1	N1mi	M0	IB
T0	N1	M0	IIA
T1	N1	M0	IIA
T2	N0	M0	IIA
T2	N1	M0	IIB
T3	N0	M0	IIB
T0	N2	M0	IIIA

T1	N2	M0	IIIA
T2	N2	M0	IIIA
T3	N1	M0	IIIA
T3	N2	M0	IIIA
T4	N0	M0	IIIB
T4	N1	M0	IIIB
T4	N2	M0	IIIB
Any T	N3	M0	IIIC
Any T	Any N	M1	IV

Otra clasificación fue descrita en el año 2000 por Perou y Sorlie y propusieron el término “clasificación molecular”. (21) La clasificación se dividió en diferentes subgrupos de acuerdo con la expresión de varios genes: “Luminal” (a menudo diferenciado en dos o tres

subgrupos), "HER-2 neu positivo" (que refleja la amplificación y sobreexpresión de ErbB2 / HER-2), "basal" (que refleja RE, RP y HER-2 negativo) (22). (Tabla 6)

Se observa una supervivencia a más alta a 5 años en pacientes con subtipo Luminal A, lo que se traduce en que la clasificación molecular como un importante factor pronóstico para las pacientes (23)

Tabla 6. Clasificación por tipo molecular.

Subtipo molecular				
	Luminal A	Luminal B	HER2/neu	Basal like ^a
Patrón de expresión genética	Expresión de citoqueratinas luminales (bajo peso molecular), alta expresión de receptores hormonales y genes relacionados	Expresión de citoqueratinas luminales (bajo peso molecular), baja-moderada expresión de receptores hormonales y genes relacionados	Alta expresión de HER2/neu, baja expresión de RE y genes relacionados	Alta expresión de genes epiteliales basales y citoqueratinas basales, baja expresión de RE y genes relacionados, baja expresión de HER2/neu
Propiedades clínicas y biológicas	50% de cáncer de mama invasivo, RE/RP positivos, HER2/neu negativo	20% de cáncer de mama invasivo, RE/RP positivos, expresión variable de HER2/neu, mayor proliferación que el Luminal A, mayor grado histológico que el Luminal A	15% de cáncer de mama invasivo, RE/RP negativos, HER2/neu positivo, alta proliferación, mutación difusa de TP53, alto grado histológico y positividad nodal	~15% de cáncer de mama invasivo, la mayoría RE/RP/HER2/neu negativos (triple negativo), alta proliferación, mutación difusa de TP53, disfunción de BRCA1 (línea germinal, esporádica)
Correlación histológica	Carcinoma tubular, carcinoma cribiforme, carcinoma ductal invasivo de bajo grado, NOS, Carcinoma lobulillar clásico	Carcinoma ductal invasivo, NOS, carcinoma micropapilar	Carcinoma ductal invasivo de alto grado, NOS	Carcinoma ductal invasivo de alto grado, NOS, carcinoma metaplásico, carcinoma medular.
Respuesta a tratamiento y pronóstico	Respuesta a terapia endócrina	Respuesta a terapia endócrina (tamoxifeno e inhibidores de la	Respuesta a trastuzumab (Herceptin)	No responde a terapia endócrina o trastuzumab

		aromatasa) no tan buena como luminal A		
	Respuesta variable a quimioterapia	Respuesta variable a quimioterapia (mejor que Luminal A)	Respuesta a quimioterapia con antraciclinas	Sensible a quimioterapia del grupo de los platinos e inhibidores de PARP
	Buen pronóstico	Pronóstico no tan bueno como Luminal A	Usualmente pronóstico desfavorable	No todos, pero usualmente peor pronóstico

Dentro del pronóstico de las pacientes un factor importante también es el grado histológico según la clasificación Nottingham, en el cual se analizan diferentes características histológicas dando como resultado 3 grados diferentes, numerados del 1 al 3. Siendo significativamente de mejor pronóstico para las pacientes el grado 1 y 2 con respecto al grado 3 (25)

Exploración física

La exploración física se realiza solicitando a la paciente que tome el antebrazo opuesto del explorador, es decir, la mano izquierda de la paciente toma el antebrazo izquierdo del explorador quien palpa la región axilar con la mano derecha, en la axila izquierda se realiza la misma maniobra, la paciente toma el antebrazo derecho del explorador con su mano derecha y el explorador palpa la axila con la mano izquierda, se explora también la región clavicular, la cual se divide en dos partes: supra e infra clavicular. La palpación se realiza con los dedos índice o pulgar, se requiere que la paciente realice movimientos rotatorios de la cabeza con la finalidad de contraer el músculo homohioideo

para identificarlo adecuadamente y diferenciarlo de una posible tumoración, se deben reportar el número de ganglios, así como la consistencia y movilidad de los mismos. (17)

Un ganglio linfático axilar se identifica como positivo si podía ser palpado por al menos un médico durante la exploración física y se registra como negativo cuando no era palpable en la exploración física. Valente y cols, analizaron la precisión de la exploración física, entre otras cosas, para predecir ganglios axilares positivos en un estudio en el que se incluyeron 244 pacientes, teniendo como resultado una sensibilidad del 35.5%, una especificidad del 98.4%, VPP del 88% y VPN del 81.7%(18)

Yu Feng y cols. reportaron, en un estudio en el que se incluyeron 3,781 pacientes que presentaban T1, T2 una sensibilidad para la exploración física del 32,2%, con una especificidad relativamente alta del 95,5%, un VPP del 83,5% y un VPN del 65%. (19)

Por otra parte, Sacre y cols. reportaron una tasa por encima de 45% de falsos negativos para la exploración física. (24)

Ultrasonido de mama

Por otra parte el ultrasonido de mama se realiza en las pacientes para detección de ganglios por imagen, el uso rutinario es controvertido y en los centros en los que se realiza se deben obtener por lo menos los niveles axilares I y II ipsilaterales, las mediciones de los ganglios se obtienen por medio de longitudes de eje largo y corto en la ecografía (20)

Dentro del estudio previamente mencionado de Yu Feng y cols. mostró para el ultrasonido una sensibilidad del 58,6%, una especificidad del 89,4%, un VPP del 79,6% y un VPN del 75,3%.(19) Y el estudio de Valente y cols. reportó una sensibilidad del 43.5%, una especificidad del 96.2%, VPP del 79.4% y VPN del 83.3% (18)

Se reportó también otro estudio realizado en México en el cual se incluyeron 227 y se concluyó que el ultrasonido presentaba una sensibilidad del 69.62%, una especificidad del 64.19%, un VPP del 50.93% y un VPN del 79.83%.(20)

Ganglio centinela

El examen de los ganglios centinela se realizó por primera vez en otros tipos de cáncer, antes de aplicarse al cáncer de mama. Inició en 1977 para la extensión en cáncer de pene, posteriormente en 1992 para nódulos internos al melanoma y en 1993 se aplicó al cancer de mama. (18)

Es actualmente el estándar de oro para detección de metástasis en el cáncer de mama. El estudio del ganglio centinela predice con precisión el estado patológico de la

axila con una precisión general del 93% al 97% y una tasa de falsos negativos del 9,8%. (19).

Otro dato importante es que en la literatura se discute la posibilidad de realizar el estudio de ganglio centinela tanto antes como después de la quimioterapia neoadyuvante y las posibles ventajas e inconvenientes. Hasta hace poco se recomendaba la práctica de la este estudio antes de iniciar la neoadyuvancia, pero existe una tendencia a su realización al finalizar el tratamiento (26,27)

Dentro del manejo quirúrgico se realizan estudios para establecer un estadio clínico y así un pronóstico de la enfermedad, en el cual el ganglio centinela es el estudio de elección para detección de ganglios axilares positivos, siendo el primer sitio de metástasis, sin embargo este se realiza en pacientes que han sido sometidas previamente a exploración física de región axilar y ultrasonido. Entonces se aplican 3 abordajes en las pacientes que son para el mismo diagnóstico, pudiendo ser excesivo.

Capítulo 3 - Metodología

Diseño del estudio

Observacional, descriptivo y retrospectivo

Pacientes

Se tomaron en cuenta las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama y que se hayan sometido a estudios de imagen, valoración clínica y se hayan operado en Tec Salud (Hospital San José y Hospital Zambrano Hellion) del periodo mayo de 2015 a septiembre de 2017

Criterios de inclusión

- Sexo femenino
- Edad entre 18 y 85 años
- Diagnóstico confirmado de cáncer de mama
- Valoración clínica axilar previa a cirugía
- Valoración por ultrasonido mamario/axilar previa a cirugía
- Tamaño tumoral menor a 5 cm
- Ganglios axilares negativos por exploración clínica e imagen

- Paciente no metastásica al momento de la cirugía
- Pacientes que se realizaron cirugía como tratamiento para cáncer de mama con ganglio centinela para estadificación axilar.
- Pacientes que cuenten con aviso de privacidad permitiendo el uso de datos con fines de investigación.

Criterios de exclusión

- Pacientes que no se pueda localizar o haya duda sobre la valoración clínica documentada.
- Pacientes que no se pueda localizar el ultrasonido mamario/axilar.
- Pacientes que no se pueda localizar el resultado de patología de la cirugía.

Metodología de la investigación

Se revisaron los expedientes, se obtuvieron los datos relevantes para el estudio de las pacientes que cumplieron con los criterios de selección y que fueron atendidas en Tec Salud (Hospital San José y Hospital Zambrano Hellion) durante el periodo de mayo de 2015 a septiembre de 2017.

Se documentó en una base de datos de forma anonimizada la información relevante al estudio y posteriormente se realizó un análisis estadístico para la obtención de resultados.

Técnicas de análisis estadístico

Métodos y modelos de análisis de los datos según tipo de variables

Para el objetivo primario se utilizaron estadísticas descriptivas. Para las variables continuas se utilizarán medias de tendencia central (incluyendo medias y medianas) y medidas de dispersión (desviación estándar y rango intercuartiles) de acuerdo con su distribución. Para variables categóricas se utilizarán frecuencias y porcentajes.

Para los objetivos secundarios se categorizaron los pacientes de acuerdo con las siguientes características clínicas: grupo de edad, resultados histológicos se analizarán de forma descriptiva.

Programas a utilizar para análisis de datos.

Se recabaron los datos en programa de Excel 2019 y se realizó el análisis estadístico con el programa SPSS Versión 24, licencia institucional.

Consideraciones éticas

Cumplimiento con las leyes y regulaciones

Este estudio se realizará en total conformidad con la guía de la ICH E6 de las Buenas Prácticas Clínicas y con los principios de la Declaración de Helsinki o con las leyes y regulaciones del país (en el cual se lleve a cabo la investigación, lo que le brinde la mayor protección al individuo).

Consentimiento informado

Se trata de un estudio retrospectivo y se tomarán archivos de los pacientes que hayan sido ingresadas al servicio de obstetricia y que haya firmado el aviso de privacidad institucional.

Este documento contempla como finalidad secundaria el uso de datos con fines de investigación académica.

Capítulo 4 – Resultados

1) POBLACIÓN GENERAL.

Durante el estudio se analizaron un total de 107 expedientes de pacientes en los que se realizó exploración física, ultrasonido de mama y posteriormente estudio de ganglio centinela como estadificación axilar en el periodo comprendido de mayo de 2015 a septiembre de 2017.

Dentro del análisis de las 107 pacientes se encontró que el 90.7% (97 pacientes) son mayores de 40 años y solo el 9.3% (10 pacientes) son menores de 40 años. Del total estudiado el 72.9% (78 pacientes) presentaron de inicio una exploración física y un ultrasonido de mama con ganglios normales y en el 27.1%(29) restantes se presentaron ganglios linfáticos sospechosos para metástasis ya sea por ultrasonido de mama o exploración física.

De las 107 pacientes estudiadas el 86.1% (90) reportaron ganglios linfáticos , ganglios linfáticos negativos para metástasis en el ganglio centinela y el 13.9% (17) tuvieron un resultado positivo para metástasis ganglionar en la estadificación axilar (Tabla 7) (Figura 1).

Figura 1. Población en la que se realizó exploración física, ultrasonido de mama y ganglio centinela.

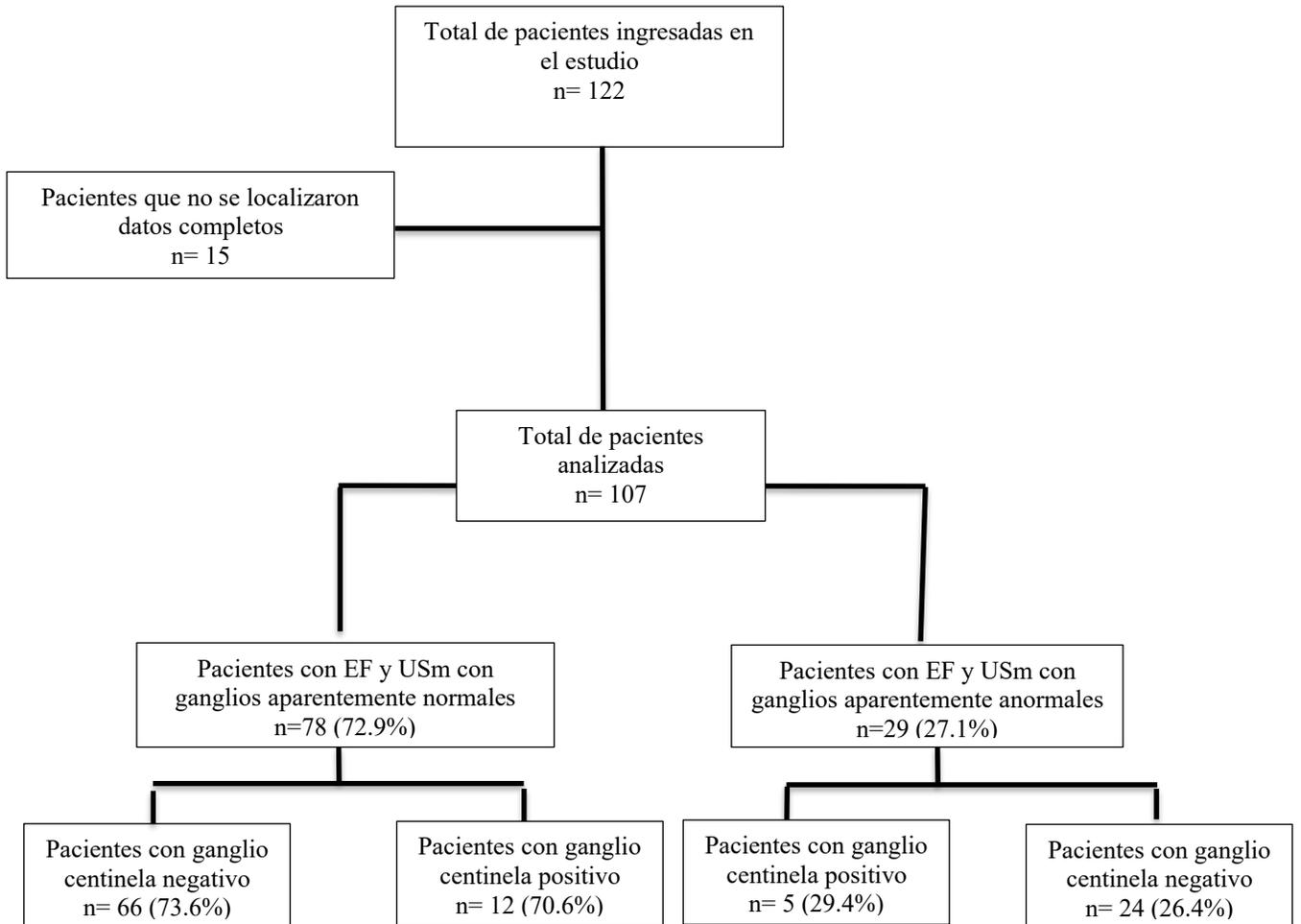


Tabla 7

Total de pacientes en el estudio por rango de edad, resultado de valoración por EF y USm y resultado de ganglio centinela

Características	N= 107 (100%)
Edad al Diagnóstico \bar{X} (\pmDE)	
\leq 40 años n (%)	10 (9.3%)
$>$ 40 años n (%)	97 (90.7%)
Resultado de exploración física y ultrasonido de mama.	78 (72.9)
Ganglios negativos N (%)	29 (27.1)
Ganglios positivos N (%)	
Estudio de ganglio centinela	
Ganglios negativos N (%)	90 (86.1)
Ganglios positivos N (%)	17 (13.9)

2) VALIDEZ DE LA EF Y EL USm COMPARADOS CON EL GANGLIO CENTINELA

Tomando al ganglio centinela como el gold estándar para la estadificación axilar en este grupo de pacientes, se realizó una tabla de 2x2 y se comparó el resultado de los hallazgos en la EF y USm con el ganglio centinela, en el que se obtuvieron los siguientes datos: una proporción de falsos positivos de 22.4%, una proporción de falsos negativos de 11.2% (Tabla 8).

Además se obtuvo una sensibilidad del 73.3%, especificidad del 29.4%, VPP de 84.6%, VPN 17.2% para la EF y USm.

Tabla 8

Relación entre el resultado de ganglio centinela y la EF y USm

		Ganglio centinela	
		Negativo N=90 (100%)	Positivo N=17 (100%)
Resultado de la EF y USm	Negativo	66 (73.6%)	12 (70.6%)
	Positivo	24 (26.4%)	5 (29.4%)

En la Tabla 9 se se puede apreciar la relación entre la edad de las pacientes, el tamaño tumoral y el tipo molecular con el resultado de ganglio centinela, en el que se observó que la media de edad para las pacientes con ganglio centinela positivo fue de 57.1 años y para ganglio centinela negativo de 54.7 (p 0.501). Con respecto al tamaño tumoral la mediana para los ganglios centinela positivos fue de 22.75 mm y para los ganglios centinela negativos de 25 mm (p 0.534).

Se realizó un subanálisis de al cuerdo al subtipo molecular en el cual de todas pacientes con Luminal A el 90.5% (19) presentaron ganglio centinela negativo y el 9.5%(2) presentaron ganglio centinela positivo. De las pacientes con subtipo Luminal B el 81.5% (22) presentaron ganglio centinela negativo y el 18.5% (5) ganglio centinela positivo. Todas las pacientes que presentaban subtipo molecular Triple Negativo presentaron ganglio centinela negativo, de las pacientes con subtipo Her2neu positivo 1 (50%) presentó ganglio centinela negativo y 1 (50%) ganglio centinela positivo (p 0.210) (tabla 9).

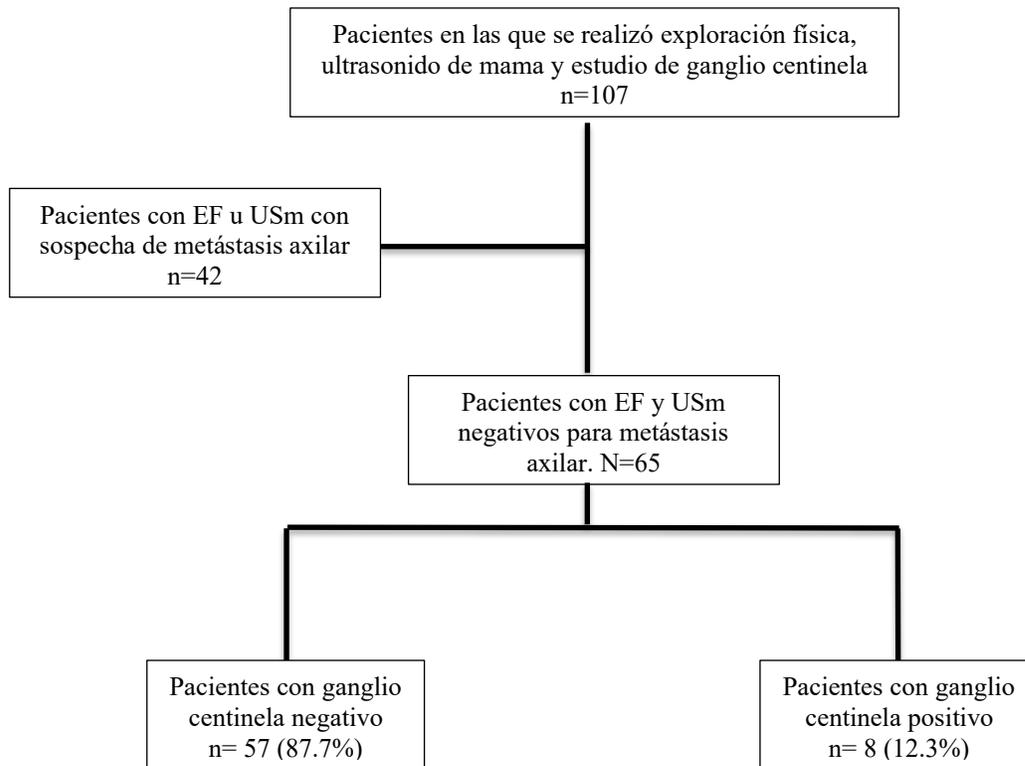
Tabla 9. Asociación de ganglio centinela con edad, tamaño tumoral y tipo histológico.

Edad	Media (DE)					p (t de student)
Ganglio centinela negativo	54.7 (10.1)					0.501
Ganglio centinela positivo	51.7 (18.2)					
Tamaño tumoral	Mediana (IQR)					p (U de Mann Whitney)
Ganglio centinela negativo	25 (12.5-30.5)					0.534
Ganglio centinela positivo	22.75 (19.25-25.75)					
Tipo molecular	N (%)				p (Chi cuadrada)	
	A	B	TN	Her2		
Ganglio centinela negativo	19 (90.5)	22 (81.5)	8 (100)	1 (50)	0.210	
Ganglio centinela positivo	2 (9.5)	5 (18.5)	0	1 (50)		

3) POBLACIÓN CON EXPLORACIÓN FÍSICA Y ULTRASONIDO DE MAMA NORMAL

Un total de 65 pacientes presentaron ultrasonido de mama y exploración física normal, todas las pacientes se encontraban en etapas clínicas tempranas. En el 87.7% (57 pacientes) de los casos se correlacionó el resultado de la EF y USm con el ganglio centinela negativo para metástasis ganglionar y el 12.3% (8 pacientes) restante tuvieron ganglio centinela positivo para metástasis (figura 2).

Figura 2. Población con exploración física, ultrasonido de mama normal y estudio de ganglio centinela.



Se realizó un análisis de las características de las pacientes con ultrasonido de mama y exploración física con axila normal. En este subgrupo de pacientes la media de edad fue de 54.4 años, estando la mayoría en el grupo de mayores de 40 años para un total de 61 pacientes que corresponde al 93.8% y las menores de 40 años fueron 4 pacientes representando el 6.15%.

La etapa clínica más frecuente fue la IIA con un total de 44 pacientes (67.6%) y las 21 pacientes restantes se encontraban en etapa IA (32.3%).

Se analizó la categoría de BIRADS al momento de su diagnóstico y se encontró que más frecuente fue la categoría 5 con 27 pacientes (41.5%), seguido del BIRADS 4 con 19 pacientes (29.2%), el BIRADS 6 se presentó en 16 pacientes (24.6%), el BIRADS 3 en 2 pacientes (3%) y por último el BIRADS 2 en 1(1.5%) paciente.

En este grupo la media del tamaño tumoral fue de 24.2mm, en un rango de 3 a 50 mm. El grado histológico por clasificación de Nottingham más frecuente fue el 2 con el 41.5% de los casos(27), seguido del grado 3 con el 27.7% de las pacientes (18) y por último el grado 1 con 15.4% de los casos(10).

Dentro del reporte de inmunohistoquímica se encontró que el subtipo molecular más frecuente fue el Luminal B con un total de 27 pacientes (41.5%), seguido del Luminal A con 21 pacientes (32.3%), después el triple negativo con 8 pacientes (12.3%) y por último el Her2neu positivo con 2 pacientes (3.1%) (Tabla 10).

Tabla 10 Características para pacientes con ultrasonido de mama y exploración física normal.

Características	N= 65 (100%)
Edad al Diagnóstico \bar{X} (\pmDE)	54.4 (11.1)
\leq 40 años n (%)	4 (6.15)
$>$ 40 años n (%)	61 (93.8)
Etapas clínicas	
IA	21 (32.3)
IIA	44 (67.6)

BIRADS	
2	1 (1.5)
3	2 (3)
4	19 (29.2)
5	27 (41.5)
6	16 (24.6)
Tamaño tumoral Med (IQR)	24.2 (3-50)
Grado histológico	
1	10 (15.4)
2	27 (41.5)
3	18 (27.7)
Tipo molecular	
Luminal A	21 (32.3)
Luminal B	27 (41.5)
Triple Negativo	8 (12.3)
Her2	2 (3.1)
NA	7 (10.8)
Ganglio centinela positivo para metástasis	
Ganglios negativos N (%)	57 (87.7)
Ganglios positivos N (%)	8 (12.3)

4) SUBANÁLISIS DE CASOS CON EF Y USm NEGATIVOS PARA METÁSTASIS GANGLIO CENTINELA POSITIVO.

Se realizó un subanálisis de las pacientes que contaban con EF y USm negativos con GC positivo para metástasis. (n=8). Observamos que la media de edad en este grupo de pacientes con ganglio centinela positivo fue de 52 años. El 25% (2) de las pacientes en este subgrupo son menores o igual a 40 años, las otras 6 (75%) pacientes fueron mayores de 40 años.

La etapa clínica más frecuente fue IIA con 7 pacientes (87.5%) y solo 1 caso (12.5%) fue en etapa IA.

De estas pacientes el 50% (4) tuvieron un BIRADS 5 al momento del ultrasonido de mama, 3 pacientes (37.5%) tuvieron un BIRADS 4 y 1 paciente (12.5%) BIRADS 6.

En lo que corresponde al tamaño tumoral la media fue de 22.5 mm en este subgrupo. El grado histológico más frecuente fue el grado 3 con un total de 5 pacientes (62.5%), seguido del grado histológico 2 con el 25% de los casos (2) y 1 paciente (12.5%) con grado histológico 1.

Dentro de la clasificación molecular, 5 pacientes (62.5%) presentaron Luminal B, 2 pacientes (25%) Luminal A y 1 paciente (12.5%) Her2neu positivo. No se encontraron pacientes con triple negativo en este subanálisis (Tabla 11).

Tabla 11. Subanálisis de características clínicas y demográficas para pacientes con US normal y ganglio centinela positivo

Características	N= 8 (100%)
Edad al Diagnóstico Med (IQR)	52 (36-58)
≤40 años n (%)	2 (25)
>40 años n (%)	6 (75)
Etapa clínica	
IA	1 (12.5)
IIA	7 (87.5)
BIRADS	
4	3 (37.5)
5	4 (50)
6	1 (12.5)
Tamaño tumoral Med (IQR)	22.5 (19.25-25.75)
Grado histológico	
1	1 (12.5)
2	2 (25)
3	5 (62.5)

Inmunohistoquímica	
Luminal A	2 (25)
Luminal B	5 (62.5)
Triple Negativo	0
Her2	1 (12.5)
Ganglio centinela positivo para metástasis	
Ganglios negativos N (%)	57 (87.7)
Ganglio positivos N (%)	8 (12.3)

Se agrega un resumen donde se pueden comparar las diferentes características de las pacientes que resultaron con ganglio centinela positivo para metástasis (tabla 12).

EDAD	TAMAÑO TUMORAL (mm)	T	RE	RP	HER 2	TIPO DE CIRUGIA	GRADO HISTOPATOLÓGICO	SUBTIPO HISTOLÓGICO	COMENTARIOS
63	20	2	20%	90%	(-)	MASTECTOMIA PARCIAL	2	DUCTAL	
55	12	1c	90%	90%	(+)	MASTECTOMIA SIMPLE	3	DUCTAL	
55	25	2	(-)	(-)	(+)	MASTECTOMIA PARCIAL	3	DUCTAL	PRESENTA TUMOR SEGUNDO PRIMARIO DE TIROIDES
58	25	2	(+)	(+)	(-)	MASTECTOMIA PARCIAL	3	PAPILAR	
38	20	2	10%	40%	(-)	MASTECTOMIA SIMPLE	3	DUCTAL	
92	19	1c	90%	90%	(-)	MASTECTOMIA SIMPLE	1	DUCTAL	
46	26	2	100%	100%	(-)	MASTECTOMIA SIMPLE	2	DUCTAL	
40	32	2	80%	80%	(-)	MASTECTOMIA SIMPLE	3	DUCTAL	CANCER DE MAMA BILATERAL, IZQUIERDO, TUMOR MULTICENTRICO CON DOS LESIONES RE + RP +, PORTADORA DE BRCA1,

Tabla 12. Características de pacientes con ultrasonido normal y ganglio centinela positivo.

Capítulo 5- Análisis y discusión de resultados

El ultrasonido de mama y el ganglio centinela son hoy en día el abordaje diagnóstico para detección de metástasis axilares en cancer de mama temprano. Dado esto, en nuestro estudio encontramos que en ultrasonido de mama presenta una sensibilidad del 73.3%. Las referencias en la literatura son muy variables, que van desde una sensibilidad del 43.5% (18), hasta 69.62% (20), por lo que encontramos que en nuestra población la sensibilidad del ultrasonido de mama es superior a la de otros centros.

En la literatura revisada encontramos que la especificidad tiene un rango desde el 64.19%(20) hasta el 96.2 % (18) en lo que se encuentra una diferencia importante comparado con lo obtenido en nuestro estudio que es una especificidad del 29.4%. Este dato de utilidad puede verse afectado debido a que la metodología utilizada no fue diseñada para obtener la validez diagnóstica de la exploración física y el ultrasonido de mama y se realizó de manera exploratoria.

El VPP que obtuvimos fue de 84.6%, lo que concuerda con lo anteriormente estudiado, que se encuentra en dos estudios alrededor de 79% (18,19) pero en un estudio realizado en México el VPN fue el 50.93%, por lo que comparado con estudios en nuestro país el valor predictivo positivo fue superior en nuestro estudio. (20)

Con respecto al VPN fue bajo en nuestro análisis siendo del 17.2%, comparado con los demás estudios que reportan desde 79.8% hasta 83.3%(18,19)

La proporción de falsos negativos encontrada en nuestro estudio del 11.2%, similar a la encontrada en el estudio de ganglio centinela (19)

Dentro de las pacientes en las que se le realizó estudio de ganglio centinela, no se encontró una diferencia significativa para el resultado positivo o negativo para metástasis en relación a la edad ya que presentó una p de 0.501, respecto al tamaño tumoral tampoco se encontró una diferencia significativa obteniendo una p 0.534, el tipo molecular presentó una p 0.210 lo cual tampoco refleja una diferencia significativa.

Las pacientes que presentaron ultrasonido de mama negativo y ganglio centinela positivo en su mayoría fueron mayores de 40 años el 75%, sin embargo no se encuentra una diferencia significativa con la edad ya que en el estudio el 93.8% fueron pacientes mayores de 40 años.

Una diferencia observada fue en relación a la etapa clínica, siendo que el 87.5% de las pacientes con ultrasonido negativo y ganglio centinela positivo se encontraron en etapa clínica IIA, solo una de ellas en etapa clínica IA.

Esto nos indica que para este tiempo el ganglio centinela se utilizaba mayormente durante etapas clínicas tempranas y no como se realiza actualmente en etapas avanzadas con el ganglio centinela post neoadyuvancia.

Dentro del grado histológico de los tumores, el 62.5 % de las pacientes se encontraron con un grado histológico 3, conocido como de peor pronóstico en la literatura (25) se encuentra una relación que a mayor grado histológico hay más falsos negativos en el ultrasonido.

El subtipo Luminal B fue el más frecuente en nuestro estudio y también en el que más falsos negativos presentó. Esto es esperado ya que el 41.5% de nuestras pacientes se encontraron en este subtipo molecular.

Conclusión

El cáncer de mama es un problema de salud mundial, la mayor muerte por cáncer en mujeres y en nuestro país la tasa de mortalidad por este padecimiento es muy alta, si bien sabemos que la principal intervención es la prevención del mismo, al tener un origen multifactorial nos hemos enfocado en el diagnóstico oportuno para así ofrecer el mejor abordaje terapéutico para las pacientes.

Existen muchos factores pronósticos para las pacientes con cáncer de mama y sabemos que la presencia o ausencia de metástasis locoregional es uno de los principales.

Durante el abordaje diagnóstico uno de los pasos para detección de metástasis a ganglios axilares es realizar un ultrasonido, sin embargo hoy en día el estudio de ganglio centinela es el estándar de oro para la detección de metástasis axilar.

Se necesitan más estudios para buscar evidencia que compruebe que la EF y el Usm pueden ser suficientes para la detección de metástasis axilares, así reducir los costos en el abordaje y no retrasar el estadiaje de estas pacientes.

Referencias

1. (2018) GLOBOCAN 2018. Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2018. https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2018&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=2&cancer=20&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=7&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&half_pie=0&donut=0&population_group_globocan_id=
2. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). Estadísticas a propósito del día Internacional de Cáncer de mama. Octubre 2014 <http://www.inegi.org.mx/inegi/contenidos/espanol/prensa/Contenidos/estadisticas/2014/mama0.pdf>
3. ESTADÍSTICAS A PROPÓSITO DEL DÍA MUNDIAL DE LA LUCHA CONTRA EL CÁNCER DE MAMA (19 DE OCTUBRE) COMUNICADO DE PRENSA NÚM. 462/20
4. NORMA Oficial Mexicana NOM-041-SSA2-2011, Para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama.
5. National Cancer Institute. SEER*Stat Software. Version 8.3.6.1- rel. April 29, 2020. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2020. Available at: <http://seer.cancer.gov/seerstat>.
6. Cárdenas Sánchez J, Sandoval Guerrero F. Segunda revisión del Consenso Nacional sobre el diagnóstico y tratamiento del Cáncer Mamario, México 2005. Gaceta Mexicana de Oncología 2006

7. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary Dissection vs No Axillary Dissection in Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2011;305(6):569–575. doi:10.1001/jama.2011.90
8. Kell, M.R., Burke, J.P., Barry, M. et al. Outcome of axillary staging in early breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 120, 441–447 (2010)
9. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series. *J Natl Cancer Inst* 1999; 68–73
10. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; 220: 391–401
11. Wilke LG, McCall LM, Posther KE, et al. Surgical complications associated with sentinel lymph node biopsy: results from a prospective international cooperative group trial. *Ann Surg Oncol*. 2006; 491-500.
12. Robbins S, Cotran RS, Kumar V, Collins T. *Patología estructural y funcional*. 9 ed. Madrid: ELSEVIER, 2015.
13. McDonald Sh, Saslow D, Alciati MH. Performance and reporting of clinical breast examination: A review of the literature. *CA Cancer J Clin*. 2004; 54. 345-361
14. Mahoney L, Csimá A. Efficiency of palpation in clinical detection of breast cancer. *Can Med Assoc J* 1982; 127: 729-730
15. F. Maxwell, C. de Margerie Mellon, M. Bricout, E. Cauderlier, M. Chapelier, M. Albiter, P. Bourrier, M. Espié, E. de Kerviler, C. de Bazelaire. Diagnostic strategy for the assessment of axillary lymph node status in breast cancer. *Diagnostic and Interventional Imaging*, Volume 96, 2015; 1089-1101.

16. Hortobagyi GN, Connolly JL. AJCC cancer staging manual. AJCC. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017; pp. 589–628.
17. Sánchez Arenas MPM, Álvarez Díaz CJ, Durán Cárdenas. C. La técnica correcta para la exploración de mama. Revista de la facultad de medicina de la UNAM. 2018; 61:44-50.
18. Valente SA, Levine GM, Silverstein MJ, et al. Accuracy of Predicting Axillary Lymph Node Positivity by Physical Examination, Mammography, Ultrasonography, and Magnetic Resonance Imaging. *Ann Surg Oncol* 19, 2012; 1825–1830.
19. Feng, Y, Huang, R, He Y, et al. Efficacy of physical examination, ultrasound, and ultrasound combined with fine-needle aspiration for axilla staging of primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 149, 2015; 761–765.
20. Zapata Julián P. Evaluación preoperatoria con ultrasonido de los ganglios axilares en la paciente con diagnóstico reciente de cáncer de mama. *Anales de Radiología México* 2018; 85-92.
21. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslén LA, Fluge O, Pergamenschikov A, Williams C, Zhu SX, Lønning PE, Borresen-Dale AL, Brown PO, Botstein D. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000
22. Eliyatkin N., Yalçın E., Zengel B., Aktaş S., Vardar E. (2015). Molecular Classification of Breast Carcinoma: From Traditional, Old-Fashioned Way to A New Age, and A New Way. *The journal of breast health*, 11(2), 59–66.
23. Hennigs A., Riedel F., Gondos A., Sinn P., Schirmacher P., Marmé F., Jäger D.,

Kauczor H. U., Stieber A., Lindel K., Debus J., Golatta M., Schütz F., Sohn C., Heil J., Schneeweiss A. (2016). Prognosis of breast cancer molecular subtypes in routine clinical care: A large prospective cohort study. *BMC cancer*, 16(1), 734.

24. Sacre RA. Clinical evaluation of axillar lymph nodes compared to surgical and pathological findings. *Eur J Surg Oncol* 1986;12:169-73.
25. Rakha EA, El-Sayed ME, et al. Prognostic Significance of Nottingham Histologic Grade in Invasive Breast Carcinoma. *J Clin Oncol* 26:3153-3158. © 2008 by American Society of Clinical Oncology
26. Benson JR, Jatoi I. Sentinel lymph node biopsy and neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Future Oncol.*, 10 (2014), pp. 577-586
27. E.P. Mamounas. Timing of determining axillary lymph node status when neoadjuvant chemotherapy is used. *Curr Oncol Rep.*, (2014),