



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO

**SOBREVIDA EN CÁNCER DE MAMA CON BIOPSIA DE  
GANGLIO CENTINELA INSTITUTO NACIONAL DE  
ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 2007-2017**

PRESENTADA POR

**MIGUEL ANGEL PINILLOS PORTELLA**

ASESOR

**DRA. ROSA BERTHA GUTARRA VILCHEZ**

TESIS

PARA OPTAR EL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRO EN MEDICINA CON  
MENCION EN CIRUGIA GENERAL Y ONCOLÓGICA

LIMA – PERÚ

2018



**Reconocimiento - No comercial - Compartir igual  
CC BY-NC-SA**

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



**USMP**  
UNIVERSIDAD DE  
SAN MARTÍN DE PORRES

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO**

**SOBREVIDA EN CÁNCER DE MAMA CON BIOPSIA DE  
GANGLIO CENTINELA INSTITUTO NACIONAL DE  
ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 2007-2017**

**TESIS PARA OPTAR  
EL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRO EN MEDICINA CON MENCIÓN EN  
CIRUGÍA GENERAL Y ONCOLÓGICA**

**PRESENTADA POR**

**MIGUEL ANGEL PINILLOS PORTELLA**

**ASESOR**

**DRA. ROSA BERTHA GUTARRA VILCHEZ**

**LIMA, PERÚ  
2018**

## **JURADO**

**Presidente: Dr. Luis Manuel Taxa Rojas**

**Miembro: Dr. Humberto Ricardo Poma Torres**

**Miembro: Dr. Orlando Fortunato Herrera Alania**

A todos los pacientes, por enseñarnos a nunca darnos por vencidos, y que la fe y la esperanza es lo último que se pierde.

## **AGRADECIMIENTO**

A Dios, por permitirme seguir este camino que es servir al prójimo;  
a mis padres, mis seres queridos, por el empuje y el apoyo que me dan en el día  
a día; a mis maestros y amigos, que permitieron realizar el presente trabajo.

# ÍNDICE

	<b>Págs.</b>
<b>Portada</b>	i
<b>Jurado</b>	ii
<b>Dedicatoria</b>	iii
<b>Agradecimientos</b>	iv
<b>Índice</b>	v
<b>Resumen</b>	vi
<b>Abstract</b>	vii
<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<b>II. METODOLOGÍA</b>	<b>12</b>
<b>III. RESULTADOS</b>	<b>15</b>
<b>IV. DISCUSIÓN</b>	<b>24</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>27</b>
<b>RECOMENDACIONES</b>	<b>28</b>
<b>FUENTES DE INFORMACIÓN</b>	<b>29</b>
<b>ANEXOS</b>	

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar la sobrevida global de pacientes que sometieron a biopsia de ganglio centinela y disección radical de axila en cáncer de mama en Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en periodo 2007–2017. **Metodología:** Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, analítico, de cohorte de dos grandes grupos de pacientes, con una muestra calculada de 357 para cada grupo. **Resultados:** La edad promedio fue de 51.9 años (rango, 21 a 87 años), la edad promedio de los pacientes sometidos a BGC es significativamente mayor que la de los pacientes sometidos a DRA (53.3 años vs 50.4 años, respectivamente); EC II y 37 (5.2%) pacientes EC III, hay una proporción significativamente mayor de casos EC I en el grupo sometido a BGC que en el grupo sometido a DRA (58.8% vs 46.2%, respectivamente); Según el grado histológico, hubo 68 (9.5%) pacientes G1, 320 (44.8%) pacientes G2 y 326 (45.7%) G3; 249 (34.9%) pacientes fueron Luminal A, 196 (27.5%) fueron Luminal B, 75 (10.5%) fueron Luminal B con sobre expresión del HER2, 70 (9.8%) fueron HER2 puro y 124 (17.4%) fueron Triple Negativo. Se reportaron 10 (1.4%) decesos. La mediana del tiempo de seguimiento, fue de 41 meses. En la sobrevida global, las pacientes sometidos a BGC es superior al de los pacientes sometidos a DRA. Se encontró una asociación significativa en la recurrencia a distancia mayor en DRA que en la BGC (2.5% vs 0.3%, respectivamente). **Conclusiones:** La sobrevida global fue superior en las pacientes sometidas a biopsia de ganglio centinela en comparación a pacientes con disección radical de axila.

**Palabras clave:** cáncer de mama, axila, sobrevida, recurrencia.



## ASBTRACT

**Objective:** To determine the overall survival of patients who underwent sentinel lymph node biopsy and radical axillary dissection in breast cancer at the National Institute of Neoplastic Diseases in the 2007-2017 period. **Methodology:** An observational, retrospective, analytical, cohort study of two large groups of patients was performed, with a calculated sample of 357 for each group. **Results:** The average age was 51.9 years (range, 21 to 87 years), the average age of patients undergoing BGC is significantly higher than that of patients undergoing AKI (53.3 years vs 50.4 years, respectively); EC II and 37 (5.2%) patients EC III, there is a significantly higher proportion of EC I cases in the group undergoing BGC than in the group undergoing AKI (58.8% vs 46.2%, respectively); According to the histological grade, there were 68 (9.5%) G1 patients, 320 (44.8%) G2 patients and 326 (45.7%) G3 patients; 249 (34.9%) patients were Luminal A, 196 (27.5%) were Luminal B, 75 (10.5%) were Luminal B with over expression of HER2, 70 (9.8%) were pure HER2 and 124 (17.4%) were Triple Negative . 10 (1.4%) deaths were reported. The median follow-up time was 41 months. In overall survival, patients undergoing BGC are superior to patients undergoing AKI. A significant association was found in the greater distance recurrence in ARD than in the BGC (2.5% vs 0.3%, respectively). **Conclusions:** Overall survival was higher in patients undergoing sentinel lymph node biopsy compared to patients with radical axillary dissection.

Key words: breast cancer, axilla, survival, recurrence.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es una de las patologías oncológicas más frecuente en la mujer, tanto a nivel nacional como internacional, con factores de riesgos ya conocidos, así como los asociados a herencia familiar(1,2).

Es por ello, que a nivel internacional es una de las patologías oncológicas con más estudios y uno de los temas estudiados es el compromiso a nivel ganglionar, su implicancia en la sobrevida y pronóstico de las pacientes, dado que se conoce que desde el momento del diagnóstico presentan compromiso ganglionar, el pronóstico y la sobrevida es menor de aquellas que no lo tienen.

No obstante, dada la importancia que tiene el compromiso ganglionar en cáncer de mama, tratado con cirugía en la axila para extirpar los ganglios o nódulos linfáticos, existe un riesgo de desarrollar linfedema de hasta un 10%. Si además de la cirugía, se recibe radioterapia en la axila el riesgo se incrementa hasta el 20-25%(3). Entonces hacer conservación o limitar la cirugía a dicho nivel no se ha evaluado, en nuestra realidad, si ello o no beneficiaría a las pacientes que cumplan ciertos criterios.

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más común en mujeres(2,4). En el periodo 2010–2012, además de los 21 casos ocurridos en varones, 6030 casos nuevos fueron diagnosticados, con una tasa de incidencia estandarizada de 40.9 por 100 000 mujeres. Asimismo, el cáncer de mama representó el 18.3% de todas las neoplasias malignas en mujeres(4).

Son múltiples estudios que se vienen realizando sobre el manejo adecuado de la axila en el cáncer de la mama, dado que en el tiempo se ha podido observar que la cirugía en mama tiene la tendencia a no ser tan radical como lo era antes.

Puede presentarse en varias formas como un hallazgo mamográfico en una mujer asintomática, como tumor palpable en el estudio clínico, en la forma de un tumor autodetectado, cáncer de mama asociado con síndrome genético, como

metástasis axilares con primario desconocido o como metástasis a distancia sin primario obvio e incluso síndromes paraneoplásicos. Los hallazgos mamográficos suelen corresponder a microcalcificaciones, distorsión de la anatomía o estructura, aumento de densidad o tumor no palpable (1,5).

En Perú, suele presentarse como un tumor sintomático y localmente avanzado, incluso con cambios cutáneos o enfermedad axilar o a distancia. Estos hallazgos involucran la mayor parte de la mama. El diagnóstico se establece en forma clínica, ya que el compromiso aislado de los linfáticos de la piel no hace el diagnóstico y su ausencia no lo excluye; la evolución de esta neoplasia es rápida por lo que las pacientes acuden a consulta con la enfermedad localmente avanzada o metastásica, sobre todo porque, al parecer un proceso inflamatorio local, hace que se retrase el diagnóstico y, por consiguiente, el tratamiento (4,5).

La cirugía de la biopsia de ganglio centinela se diseñó para minimizar los efectos secundarios, pero aún ofrece resultados equivalentes a la disección radical de axila. Por ello, en otro estudio de Krag et al. el cual fue NSABP B-32 establecieron que la resección del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama con ganglios linfáticos clínicamente negativos, logró la misma supervivencia y control regional que la disección radical de axila, pero con menos efectos secundarios, siendo el mapeo linfático 97% exitoso y una tasa de falsos negativos de 9.8% (6).

El manejo de la axila es probablemente el punto más controversial en la tratamiento del cáncer de mama. Considerar que la disección radical axilar como el estándar para todas las pacientes con cáncer de mama, y en contra parte actualmente querer omitir compromiso ganglionar axilar evidenciado en cirugías posteriores, es un punto muy complejo para el tratamiento de dicha neoplasia(7). Autores como Steele et al., en la década de 1980 desafió la creencia de que todos los pacientes con cáncer de mama deben tener disección axilar; quisieron corroborar un sistema de muestreo de ganglios axilares, mediante el cual se extrajeron cuatro nódulos del primer nivel de la axila, y si eran negativos para la enfermedad, no se realizó ninguna otra cirugía. Este muestreo limitado de ganglios axilares puede verse como el antecesor de la biopsia de ganglio centinela, una técnica que ha suplantado a la disección radical de axila como el

estándar de atención en la estadificación de la axila clínicamente negativa(8).

Otro estudio sobre de la biopsia del ganglio centinela fue el realizado por Krag et al. se demostró que la técnica de biopsia de ganglio centinela podría ser utilizada por cirujanos, sin embargo el procedimiento puede ser técnicamente difícil y la tasa de éxito varía de acuerdo con el cirujano y las características de la paciente. Por lo tanto, la biopsia de ganglio centinela puede predecir la presencia o ausencia de metástasis axilares en pacientes con cáncer de mama; se identificó al menos un ganglio centinela en el 98% de los casos y el valor predictivo de uno negativo fue del 96%, con una tasa de falsos negativos del 11% (9).

Lyman et al. evaluaron que la biopsia de ganglio centinela es una alternativa inicial apropiada para la estadificación de rutina para pacientes con cáncer de mama en etapa inicial con ganglios axilares clínicamente negativos. La realización de disección radical de axila sigue siendo el tratamiento estándar para los pacientes con metástasis axilares identificadas por la biopsia de ganglio centinela. Los pacientes debidamente identificados con resultados negativos en la biopsia de ganglio centinela, cuando se realizó bajo la dirección de un cirujano experimentado, no se necesita completar con la disección radical de axila. La identificación del ganglio centinela tuvo un éxito de 95% en las pacientes, la tasa de falsos negativos fue de 7.3% (con un rango de 0–29%), así mismo el uso del colorantes azul con el radiocoloide fue más exitosa que si se utilizaba solo una técnica. Los datos sugieren que la biopsia de ganglio centinela se asocia con una menor morbilidad que la disección radical de axila, pero se desconocen los efectos comparativos de estos dos enfoques sobre la recurrencia del tumor o la supervivencia del paciente (10).

Así mismo Mansel et al. observaron que el grupo que solo se le realizó biopsia de ganglio centinela tuvieron menos morbilidad a nivel del brazo, y se evidenció mejor calidad de vida y funcionamiento del brazo, que aquellos a los que se realizó o completo con la disección radical de axila (11).

Orr et al. realizó un metanálisis, con seis ensayos controlados aleatorios, tuvo casi 3000 pacientes y abarca cuatro décadas. Los seis ensayos mostraron que la

disección profiláctica de los ganglios axilares mejoró la supervivencia, oscilando entre el 4% y el 16%, lo que corresponde a una reducción del riesgo del 7%-46%. La combinación de los seis ensayos mostró un beneficio de supervivencia promedio del 5,4% (IC del 95%=2,7-8,0%, probabilidad de beneficio de supervivencia > 99,5%). Sin embargo, dos limitaciones importantes de este análisis son dignas de mención. Pocos de los pacientes en los seis ensayos tenían tumores T1a, por lo que la extrapolación de estos resultados a este subconjunto (y aquellos con tumores no palpables) puede ser inapropiado. Esencialmente, ningún paciente, en los seis ensayos, se trató con terapia adyuvante, en contraste con la práctica clínica actual. Es posible que la reducción del riesgo observada en este metanálisis pueda disminuir en los pacientes que reciben quimioterapia adyuvante. A pesar de estas limitaciones, este estudio sugiere que la disección axilar debería realizarse en la mayoría de las mujeres con tumores palpables con fines diagnósticos y terapéuticos (12).

Joslyn et al. realizaron una revisión retrospectiva de 257 157 mujeres diagnosticadas de cáncer de mama en la base de datos SEER entre 1988 y 2000, en donde las pacientes sometidas a disección radical de axila tuvieron una mayor supervivencia, además, se evidenció que una proporción aumenta de ganglios linfáticos positivos al número total eliminado, presentaba una tendencia constante hacia la reducción de la supervivencia (13).

Truong et al. realizaron un estudio de cohorte retrospectivo en pacientes con cáncer de mama T1 y T2 entre 1989 y 1998, donde la disección radical de axila se omite con mayor frecuencia con el avance de la edad. La falta de diferencias en el uso de la terapia sistémica, la recaída regional y la supervivencia específica del cáncer de mama entre no realizar en comparación con realizar la disección radical de axila mujeres de más de 75 años sugiere que el uso de la disección radical de axila se puede omitir selectivamente en esta cohorte de edad avanzada. Sin embargo, la menor supervivencia asociada con la omisión de la disección radical de axila entre las mujeres de 65-74 años y la falta de una ventaja de supervivencia entre las mujeres de 50-64 años a pesar de las características tumorales más favorables y el uso de terapia sistémica comparable respaldan la hipótesis de que la terapia locorregional definitiva tiene un impacto en la

supervivencia (14).

En 1976, Fisher et al. se realizó un ensayo aleatorizado para evaluar la conservación de la mama mediante una mastectomía segmentaria en el tratamiento de los tumores de mama en estadio I y II de tamaño  $\leq 4$  cm. La operación eliminaba solo tejido suficiente para garantizar que los márgenes de las muestras resecadas estén libres de tumor. Las mujeres fueron asignadas aleatoriamente a mastectomía total, mastectomía segmentaria sola o mastectomía segmentaria seguida de irradiación mamaria. Todos los pacientes tenían disecciones axilares, y los pacientes con ganglios positivos recibieron quimioterapia. Entre las pacientes con ganglios positivos, el 97,9% de las mujeres fueron tratadas con radiación y el 63,8% de las que no recibieron radioterapia permanecieron libres de tumor ( $p < 0,001$ ), aunque a ambos grupos se les administró quimioterapia. Por ende, concluyeron que la mastectomía segmentaria, seguida de irradiación mamaria en todos los pacientes y la quimioterapia adyuvante en mujeres con ganglios positivos, es el tratamiento apropiado para los tumores de mama en estadio I y II  $\leq 4$  cm, siempre que los márgenes de las muestras resecadas estén libres de tumor (15).

Sanghani et al. "realizaron también una revisión sistemática en Medline identificando tres ensayos aleatorizados publicados entre enero de 2000 y enero de 2007 de disección axilar versus ninguna disección en pacientes con cáncer de mama en estadio inicial negativo clínicamente. También se identificó e incluyó en esta revisión un cuarto ensayo de radioterapia axilar versus ningún tratamiento axilar. Todos los ensayos informaron una tasa más alta de recidiva axilar (1,5% - 3%, mediana de seguimiento de 5-15 años) en ausencia de disección axilar o radioterapia. La supervivencia global fue similar con y sin tratamiento axilar definitivo en 3 de los 4 ensayos, con una mayor tasa de muerte no relacionada con el cáncer en la rama de observación del cuarto ensayo. Los metanálisis no encontraron diferencias significativas en la supervivencia global (odds ratio [OR] 1,55, intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,74-3,24), metástasis (OR 0,91, IC del 95%, 0,65-1,29) o recidiva mamaria ipsilateral (OR 1,11; IC del 95%, 0,68-1,83) asociado con el tratamiento axilar. Se observó una tasa significativamente más baja de recidiva axilar después de la disección radical de axila (OR 0,28; IC del 95%, 0,11-0,73;  $p < 0,01$ ). Por lo tanto, la disección axilar no confiere un beneficio

de supervivencia en el contexto de cáncer de mama de ganglio linfático clínicamente en estadio temprano. Aunque la tasa de falla axilar se incrementó en ausencia de disección, y que el riesgo absoluto fue extremadamente bajo” (16).

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente de la mujer a nivel nacional e internacional. Múltiples factores se asocian a su desarrollo, pero las causas y mecanismos relacionados aún son motivo de intensa investigación. La mamografía detecta las neoplasias de la mama antes que sean clínicamente evidentes, y el efecto en la reducción de la mortalidad por cáncer es ampliamente aceptada(17).

Las controversias en relación a la edad para comenzar y terminar el escrutinio, el intervalo entre estudios y su valor en pacientes con riesgo alto aún persisten. El tratamiento del cáncer de la mama suele tener carácter multimodal, donde la cirugía es fundamental en el control local del tumor primario y la enfermedad regional, mientras que los tratamientos sistémicos están dirigidos a tratar la enfermedad metastásica, probada o potencial, al tiempo que la radioterapia contribuye a mejorar el control local. Además de esto, la terapéutica endocrina mejora el pronóstico de pacientes con receptores hormonales positivos, es útil en la prevención del cáncer de mama y produce respuestas de 50% a 60% entre las pacientes con enfermedad metastásica, ya sea como tratamiento exclusivo o en combinación con quimioterapia. Como adyuvante reduce el riesgo de recurrencia en la enfermedad temprana (17, 18).

Se conocen bien varios factores de riesgo del cáncer de mama. Sin embargo, en la mayoría de las mujeres afectadas no es posible identificar factores de riesgo específicos.

Los antecedentes familiares de cáncer de mama multiplican el riesgo por dos o tres. Algunas mutaciones, sobre todo en los genes BRCA1, BRCA2 y p53, se asocian a un riesgo muy elevado de ese tipo de cáncer. No obstante, esas mutaciones son raras y explican solo una pequeña parte de la carga total de cáncer mamario(17,19,20).

Los factores reproductivos asociados a una exposición prolongada a estrógenos endógenos, como una menarquia precoz, una menopausia tardía y una edad madura cuando el primer parto figuran entre los factores de riesgo más importantes del cáncer de mama. Las hormonas exógenas también conllevan un mayor riesgo de cáncer de mama, por lo que las usuarias de anticonceptivos orales y de tratamientos de sustitución hormonal tienen más riesgo que las mujeres que no usan esos productos. La lactancia materna tiene un efecto protector(1,21).

Danaei et al. han calculado la contribución de diversos factores de riesgo modificables, exceptuando los factores reproductivos, a la carga global de cáncer de mama. Los autores concluyen que el 21% de todas las muertes por cáncer de mama registradas en el mundo son atribuibles al consumo de alcohol, el sobrepeso y la obesidad, y la falta de actividad física(21). Esa proporción fue mayor en los países de ingresos altos (27%), y el factor más importante fue el sobrepeso y la obesidad. En los países de ingresos bajos y medios, la proporción de cánceres de mama atribuibles a esos factores de riesgo fue del 18%, y la falta de actividad física fue el factor determinante más importante 10%(1,17).

La diferente incidencia del cáncer de mama en los países desarrollados y los países en desarrollo puede explicarse en parte por los efectos de la alimentación, unidos a la mayor edad del primer embarazo, el menor número de partos y el acortamiento de la lactancia. La creciente adopción de modos de vida occidentales en los países de ingresos bajos y medios es un determinante importante del incremento de la incidencia de cáncer de mama en esos países(17).

El estado de los ganglios linfáticos axilares es uno de los factores más importantes que afectan el pronóstico general y la toma de decisiones sobre el tratamiento del cáncer de mama. En pacientes con una axila negativa clínicamente, se puede realizar biopsia de ganglio centinela de manera segura en el momento de la mastectomía o tumorectomía, evitando que los pacientes tengan la morbilidad asociada por la disección axilar (22).



Debe considerarse la disección de los ganglios linfáticos axilares como el estándar de atención para todos los pacientes con cáncer de mama hasta omitir a las pacientes con metástasis axilares probadas de una nueva cirugía, es una faceta compleja del tratamiento del cáncer de mama invasivo. La cirugía axilar ha sido durante mucho tiempo parte integral del tratamiento del cáncer de mama para el estadio axilar y el control locorregional; tradicionalmente, esto se ha logrado realizando una disección formal de los ganglios linfáticos axilares, sin embargo, ahora está reservada para los pacientes con una axila clínicamente positiva o ganglios linfáticos positivos confirmados en la biopsia por aguja(23).

“El ganglio linfático centinela se puede localizar mediante linfogammagrafía con inyección de coloide de azufre marcado con  $^{99m}\text{Tc}$ , o azul vital, o una combinación de ambos. Una ventaja de la linfogammagrafía con radiocoloides es que identifica el drenaje en áreas alejadas de la cuenca nodular axilar estándar, incluidos los ganglios mamarios supraclavicular, infraclavicular e interno, que podrían muestrearse o tratarse con radiación postoperatoria” (23).

“Antes de la cirugía, se inyecta a los pacientes 0,5 ml de 0,5 mCi de radiocoloide coloide de azufre  $^{99m}\text{Tc}$  filtrado en la piel, subdérmicamente o en el parénquima peritumoral de la mama. La imagen documenta los patrones de drenaje desde el tumor a través de los vasos linfáticos hasta los ganglios linfáticos regionales. Durante la cirugía, una sonda gamma emite una señal que se utiliza para guiar al cirujano en la identificación del nodo centinela. La inyección intraoperatoria de azul de isosulfán (Lymphazurin 1%) o azul de metileno diluido inyectado subcutáneamente o en el parénquima de mama que rodea el tumor migra al nódulo centinela con un masaje suave. Los ganglios linfáticos centinela se localizan mediante identificación visual de un tracto linfático azul o un nódulo teñido de azul. Durante la cirugía, si no se llegarán a identificar, independientemente de la técnica utilizada, se debe realizar la disección axilar linfática completo. Además, cualquier nodo palpable adicional que se vea o se sienta clínicamente sospechoso debería eliminarse en el momento del procedimiento” (23).

No obstante, dicho procedimiento se puede realizar con tinte azul, radio coloide o ambos, observando que si se utiliza el método combinado tiene mayor tasa de éxito para la identificación del ganglio centinela y menor tasa de falso negativos. Además, los cirujanos disminuyen sus tasas de falsos negativos e incrementan sus índices de identificación a medida que aumenta su experiencia(24–26).

Sin embargo, se han realizado diferentes estudios para poder evaluar el estadio a nivel axilar, con la finalidad de ser menos agresivos, y solo se reservaría en ciertos casos la disección radical de axila.

“En el estudio ACOSOG Z0011, se observó en una mediana de seguimiento de 9,3 años (rango intercuartil, 6,93-10,34 años), la supervivencia general a 10 años fue del 86,3% en el grupo de biopsia de ganglio centinela solo y del 83,6% en el grupo de disección radical de axila (HR, 0,85 [unilateral del 95% CI, 0-1.16]; no inferioridad  $P = .02$ ). La supervivencia libre de enfermedad a 10 años fue del 80,2% en el grupo de biopsia de ganglio centinela solo y del 78,2% en el grupo de disección radical de axila (HR, 0,85 [IC del 95%, 0,62-1,17];  $P = 0,32$ ). Entre el año 5 y el año 10, se observó una recurrencia regional en el grupo solo biopsia de ganglio centinela vs ninguno en el grupo disección radical de axila. La recidiva regional de diez años no difirió significativamente entre los 2 grupos. Entre las mujeres con cáncer de mama primario invasivo T1 o T2, con adenopatía axilar palpable y 1 ó 2 ganglios linfáticos centinela que contenían metástasis, la supervivencia general a 10 años para los pacientes tratados con biopsia ganglionar centinela sola no fue inferior a la supervivencia general para los pacientes tratados con disección de los ganglios linfáticos axilares. Estos hallazgos no respaldan el uso rutinario de la disección de los ganglios linfáticos axilares en esta población de pacientes en base a los resultados a 10 años”(7,27,28,29,30).

“En el estudio de ACOSOG Z1071, se evaluó 663 pacientes con enfermedad cN1, 649 se sometieron a quimioterapia seguido de cirugía de biopsia del ganglio centinela y disección axilar de los ganglios linfáticos. No se pudo identificar una biopsia del ganglio centinela en 46 pacientes (7,1%). Solo 1 biopsia del ganglio centinela fue extirpado en 78 pacientes (12.0%). De los 525 pacientes restantes

con 2 o más biopsias de ganglios centinelas eliminados, no se identificó ningún cáncer en los ganglios linfáticos axilares de 215 pacientes, lo que produjo una respuesta patológica nodal completa del 41,0% (IC 95%: 36,7% -45,3%). En 39 pacientes, el cáncer no se identificó en las biopsias del ganglio centinela, pero se encontró en los ganglios linfáticos obtenidos con disección axilar de los ganglios linfáticos, lo que resultó en un TFN de 12.6% (90% de intervalo creíble Bayesiano, 9.85% -16.05%). Concluyen que las mujeres con cáncer de mama cN1 que recibieron quimioterapia neoadyuvante y que tenían 2 o más biopsia del ganglio centinela examinadas, no se encontró que el TFN fuera del 10% o menos. Dado este umbral de TFN, los cambios en el enfoque y la selección del paciente que resultan en una mayor sensibilidad serían necesarios para apoyar el uso de la cirugía de biopsia del ganglio centinela como una alternativa a la disección axilar de los ganglios linfáticos”(31).

“En el estudio SN FNAC, que tomaron los periodos de marzo de 2009 a diciembre de 2012, con 153 pacientes fueron acumulados para el estudio. La biopsia de ganglio centinela tuvo una tasa de incidencia de 87,6% (127 de 145; IC del 95%, 82,2% a 93,0%) y el TFN fue del 8,4% (siete de 83; IC del 95%, 2,4% a 14,4%). Si el nódulo centinela ypN0 se hubiera considerado negativo, el TFN habría aumentado a 13.3% (11 de 83, IC 95%, 6.0% a 20.6%). No hubo correlación entre el tamaño de las metástasis del centinela y la tasa de centinelas positivas. Con este método, el 30,3% de los pacientes podría potencialmente evitar la disección radical de axila. Por lo tanto, se observó que en el cáncer de mama positivo para nódulos demostrado por biopsia después de neoadyuvancia, se puede lograr una TFN de la biopsia de ganglio centinela baja (8,4%) con el uso obligatorio de IHC. Las metástasis de SN de cualquier tamaño deben considerarse positivas. La tasa de incidencia de la biopsia de ganglio centinela fue del 87,6%, y en presencia de un fallo técnico, se debe realizar la disección de los ganglios axilares. Recomendando dicho estudio que la evaluación del ganglio centinela con IHQ se evalúe más a fondo antes de incluirse en las pautas futuras sobre el uso de la biopsia del ganglio centinela después del neoadyuvancia en este entorno”(26).

“En el estudio SENTINA, se observó una tasa de falso negativo fue del 24% (17 de 70) para las mujeres que tuvieron un ganglio eliminado y 18% (10 de 54) para las que eliminaron dos ganglios centinelas. En los pacientes que tuvieron un

segundo procedimiento de biopsia de ganglio centinela después de la quimioterapia neoadyuvante, la tasa de detección fue del 60,8% (IC del 95%: 55,65,99; 219 de 360) y la tasa de falsos negativos fue 51.6% (IC 95% 38 7-64.2; 33 de 64). Llegando a la conclusión que la biopsia de ganglio centinela es un método de diagnóstico confiable antes de la quimioterapia neoadyuvante. Después del tratamiento sistémico la biopsia de ganglio linfático centinela temprano, el procedimiento tiene una tasa de detección más baja y una tasa de falso negativa más alta en comparación con la biopsia de ganglio centinela realizada antes de la quimioterapia neoadyuvante. Estas limitaciones deben considerarse si se planifica la biopsia después de la quimioterapia neoadyuvante” (24).

Es por ello, se realizó la siguiente pregunta: ¿Cuál es la sobrevida global de las pacientes que se les realizó biopsia de ganglio centinela y disección radical de axila en cáncer de mama en Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, periodo 2007 - 2017?

Con el desarrollo de la tecnología y las múltiples campañas de prevención nos permite detectar paciente con cáncer de mama, y ello se corrobora con el aumento de la incidencia de dicha patología, permitiendo diagnosticar más tempranamente, y así poder tratar en estadios tempranos y la cirugía sea conservadora, sin embargo, aun no tenemos una cobertura amplia para desarrollarlo a nivel nacional, es por ello que podemos ver que pacientes del interior del país viene con cáncer de mama avanzado.

Por ende, nuestro objetivo principal, fue determinar la sobrevida global de pacientes que sometieron a biopsia de ganglio centinela y disección radical de axila en cáncer de mama en Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en periodo 2007–2017. En el presente trabajo de investigación, también se pudo conocer las características de los pacientes estudiados, reconocer que estadios clínicos se beneficiarían de la biopsia del ganglio centinela sobre la disección radical de axila, determinar la recurrencia loco regional luego del tratamiento con quimioterapia y identificar qué tipo molecular que se beneficiaría de la biopsia de ganglio centinela ante la disección radical de axila.

## METODOLOGÍA

### Tipo y Diseño del Estudio

Se realizó un estudio observacional, porque se observó y registró variables sin intervenir; retrospectivo porque se recolectaron datos de las historias clínicas.

Así mismo, fue analítico porque pretende asociar las variables independientes con la supervivencia de forma comparativa; de cohorte porque se hará un seguimiento a dos grandes grupos de pacientes los que fueron manejados con ganglio centinela y los que fueron manejados con disección radical de axila.

### Diseño Muestral

Se trabajó con pacientes que acudieron al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el periodo 2007 al 2017.

Considerando el estudio de Sanghani et al. donde evalúan la disección radical de axila, con una tasa de recidiva de 0.15 a 3% y una OR de 0.28 que se está usando en reemplazo de HR se ha realizado el siguiente cálculo muestral con la calculadora de tamaño muestral GRANMO, aceptando un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta de 0.2 en un contraste bilateral, se precisan 308 intervenidos con un total de 13 fallecimientos y 308 controles con un total de 13 fallecimientos. Se asume que la tasa de mortalidad a los tiempos 5, 7.5 y 10 entre los controles será de 0.99, 0.95 y 0.9 mientras que en los intervenidos será de 1.00, 0.99 y 0.97 respectivamente. Se ha estimado una tasa de pérdidas de seguimiento del 0%.

The image shows a screenshot of the GRANMO calculator interface. The title is "Otras : Análisis de la Supervivencia (Prueba del Log-rank)". The interface includes several input fields and a sidebar with navigation options.

Parameter	Value
Riesgo Alfa	0.05
Tipo de contraste	bilateral
Riesgo Beta	0.20
Hazard Ratio mínimo a detectar en el grupo tratado	0.29
Número de controles por cada tratado	1
Duración máxima de seguimiento	10
Duración mínima de seguimiento	5
Supervivencia prevista para el grupo control en el mínimo de seguimiento	0.99
Supervivencia prevista para el grupo control en el intermedio de seguimiento	0.95
Supervivencia prevista para el grupo control en el máximo de seguimiento	0.90
Proporción prevista de pérdidas de seguimiento	0

At the bottom, there are buttons for "calcula", "Limpia resultados", "Limpia todo", "Selecciona todo", and "Imprimir". The sidebar on the right contains "Proporciones", "Medias", and "Otras", with "Análisis de la Supervivencia (Prueba del Log-rank)" selected under "Otras".

### **Criterios de selección**

#### **Criterios de inclusión**

- Pacientes mayores de 18 años.
- Que tengan como mínimo 6 meses de control (es para poder evaluar la recurrencia de enfermedad).
- Con diagnóstico de cáncer de mama.
- Operada en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.
- Que han recibido tratamiento neo adyuvante.

#### **Criterios de exclusión**

- Historia clínica incompleta.
- Con diagnóstico de Cáncer de Mama Metastásico.
- Paciente que han recibido radioterapia como tratamiento neoadyuvante.

Luego de verificar los criterios de selección se formaran dos grupos:

- Expuestos

Pacientes que fueron manejados con ganglio centinela.

- No expuestos

Pacientes con similares características pero manejados con disección radical de ganglios

### **Técnica y Procedimiento de recolección de datos**

**Instrumento:** Ficha de recolección de datos (Anexo 01)

El procedimiento para la recolección de datos del presente estudio fue de la siguiente manera:

1. Se identificó la historia clínica de los pacientes que cumplan los criterios de inclusión.
2. Se verificó que la historia clínica contenga las variables de estudio.
3. Se trasladó la información de la historia clínica al instrumento de recolección de datos.
4. Se elaboró la base de datos.

## **Procesamiento y análisis de datos**

Se utilizó SPSS versión 22 y Excel 2013 en una PC I6, previo al análisis se realizó el control de calidad de los registros obtenidos con la ficha de recolección de datos. Para el análisis se utilizó el análisis monovariado, bivariado y multivariado, considerando significativo los p valores menores a 0.05.

Para el análisis de sobrevida, se usó el método de Kaplan-Meier para generar curvas de sobrevida univariado, las cuales fueron comparadas usando el test log-Rank.

El método de regresión de Cox fue usado para establecer modelos de sobrevida multivariado. Los resultados del modelo de Cox fueron reportados como Hazard Ratio (HR) con 95% de intervalo de Confianza.

## **Aspectos éticos**

El estudio por su tipo y diseño no se contrapone ni vulnera aspectos bioéticos.

Este estudio no ameritó, por su tipo y diseño, revisión por comité de ética ni requirió consentimiento informado.

## RESULTADOS

Las características generales de los pacientes en estudio y su distribución según el tipo de tratamiento quirúrgico (BGC o DRA) se muestran en la Tabla 1. La edad promedio de los pacientes fue de 51.9 años (rango, 21 a 87 años), se encontró una diferencia significativa entre los grupos de pacientes sometidos a BGC y DRA respecto a la edad, la edad promedio de los pacientes sometidos a BGC es significativamente mayor que la de los pacientes sometidos a DRA (53.3 años vs. 50.4 años, respectivamente).

**Tabla 1. Características generales de los pacientes en estudio según tipo de tratamiento quirúrgico.**

	N (%)	BGC N=357	DRA N=357	P
<b>Edad, años</b>				
Promedio / Rango	51.9 / [21-87]	53.3 / [21-81]	50.4 / [23-87]	<b>*0.001</b>
<b>Grupos etarios</b>				<b>0.001</b>
20-29	13 (1.8)	7 (2.0)	6 (1.7)	
30-39	84 (11.8)	40 (11.2)	44 (12.3)	
40-49	238 (33.3)	93 (26.1)	145 (40.6)	
50-59	190 (26.6)	106 (29.7)	84 (23.5)	
60-69	139 (19.5)	82 (23.0)	57 (16.0)	
70-79	44 (6.2)	27 (7.6)	17 (4.8)	
80-89	6 (0.8)	2 (0.6)	4 (1.1)	
<b>Estadio clínico</b>				<b>0.002</b>
EC I	375 (52.5)	210 (58.8)	165 (46.2)	
EC II	302 (42.3)	134 (37.5)	168 (47.1)	
EC III	37 (5.2)	13 (3.6)	24 (6.7)	
<b>Compromiso ganglionar</b>				<b>&lt;0.05</b>
Si	144 (20.2)	0 (0.0)	144 (40.3)	
No	570 (79.8)	357 (100.0)	213 (59.7)	
<b>Grado histológico</b>				<b>&lt;0.05</b>
G1	68 (9.5)	51 (14.3)	17 (4.8)	
G2	320 (44.8)	161 (45.1)	159 (44.5)	
G3	326 (45.7)	145 (40.6)	181 (50.7)	
<b>Clasificación histológica</b>				<b>&lt;0.05</b>
Ca Ductal	655 (91.7)	322 (90.2)	333 (93.3)	
Ca Lobulillar	30 (4.2)	10 (2.8)	20 (5.6)	
Otros	29 (4.1)	25 (7.0)	4 (1.1)	
<b>Subtipo molecular</b>				<b>0.019</b>



Luminal A	249 (34.9)	133 (37.3)	116 (32.5)
Luminal B	196 (27.5)	82 (23.0)	114 (31.9)
Luminal B c/sobre expresión HER2	75 (10.5)	32 (9.0)	43 (12.0)
HER2 puro	70 (9.8)	38 (10.6)	32 (9.0)
Triple Negativo	124 (17.4)	72 (20.2)	52 (14.6)

---

p del Chi cuadrado \*p de la T de Student

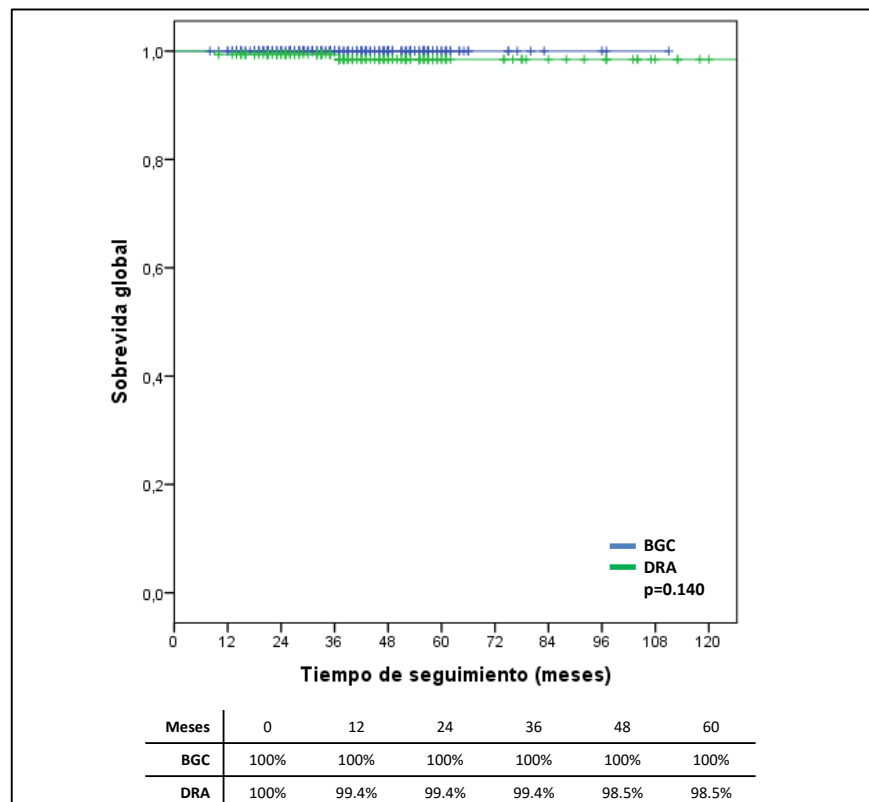
Hubo 13 (1.8%) pacientes con edades de 20 a 29 años, 84 (11.8%) con edades de 30 a 39, 238 (33.3%) con edades de 40 a 49, 190 (26.6%) pacientes de 50 a 59 años, 139 (19.5%) de 60 a 69 años, 44 (6.2%) de 70 a 79 y 6 (0.8%) con edades de 80 a 89. Según el estadio clínico, hubo 375 (52.5%) pacientes EC I, 302 (42.3%) EC II y 37 (5.2%) EC III, se encontró una asociación significativa del estadio clínico con el tipo de tratamiento quirúrgico, hay una proporción significativamente mayor de casos EC I en el grupo sometido a BGC que en el grupo sometido a DRA (58.8% vs 46.2%, respectivamente). Hubo presencia de compromiso ganglionar en 144 (20.2%) pacientes. Según el grado histológico, hubo 68 (9.5%) pacientes G1, 320 (44.8%) G2 y 326 (45.7%) G3, se encontró una asociación significativa entre el grado histológico y el tipo de tratamiento quirúrgico, se observa una proporción significativamente menor de casos con grado histológico G3 en el grupo sometido a BGC que en el sometido a DRA (40.6% vs 50.7%, respectivamente). Según la clasificación histológica, hubo 655 (91.7%) pacientes con Carcinoma Ductal, 30 (4.2%) con Carcinoma Lobulillar y 29 (4.1%) con otros tipos histológicos, se encontró una asociación significativa entre la clasificación histológica y el tratamiento quirúrgico, hay una proporción significativamente mayor de casos con otros tipos histológicos en el grupo sometido a BGC que en el sometido a DRA (7.0% vs. 1.1%, respectivamente). Según el tipo molecular, 249 (34.9%) pacientes fueron Luminal A, 196 (27.5%)

fueron Luminal B, 75 (10.5%) fueron Luminal B con sobre expresión del HER2, 70 (9.8%) fueron HER2 puro y 124 (17.4%), Triple Negativo, se encontró una asociación significativa entre el subtipo molecular y el tratamiento quirúrgico, se observa una proporción significativamente menor de casos Luminal B en el grupo sometido a BGC que en el sometido a DRA (32.0% vs 43.9%, respectivamente).

Así mismo, se reportaron 10 (1.4%) decesos. La mediana del tiempo de seguimiento, para la estimación de la sobrevida global, fue de 41 meses.

Se evaluó la sobrevida global según el tipo de tratamiento quirúrgico (BGC y DRA) en cada uno de los grupos de la característica EC (EC I, EC II y EC III). En el grupo de pacientes con EC I, no se encontró una diferencia significativa entre las curvas de sobrevida global según el tipo de tratamiento quirúrgico (ver Figura 1).

**Figura 1. Curvas estimadas de la sobrevida global según el tipo de tratamiento quirúrgico en pacientes con EC I.**

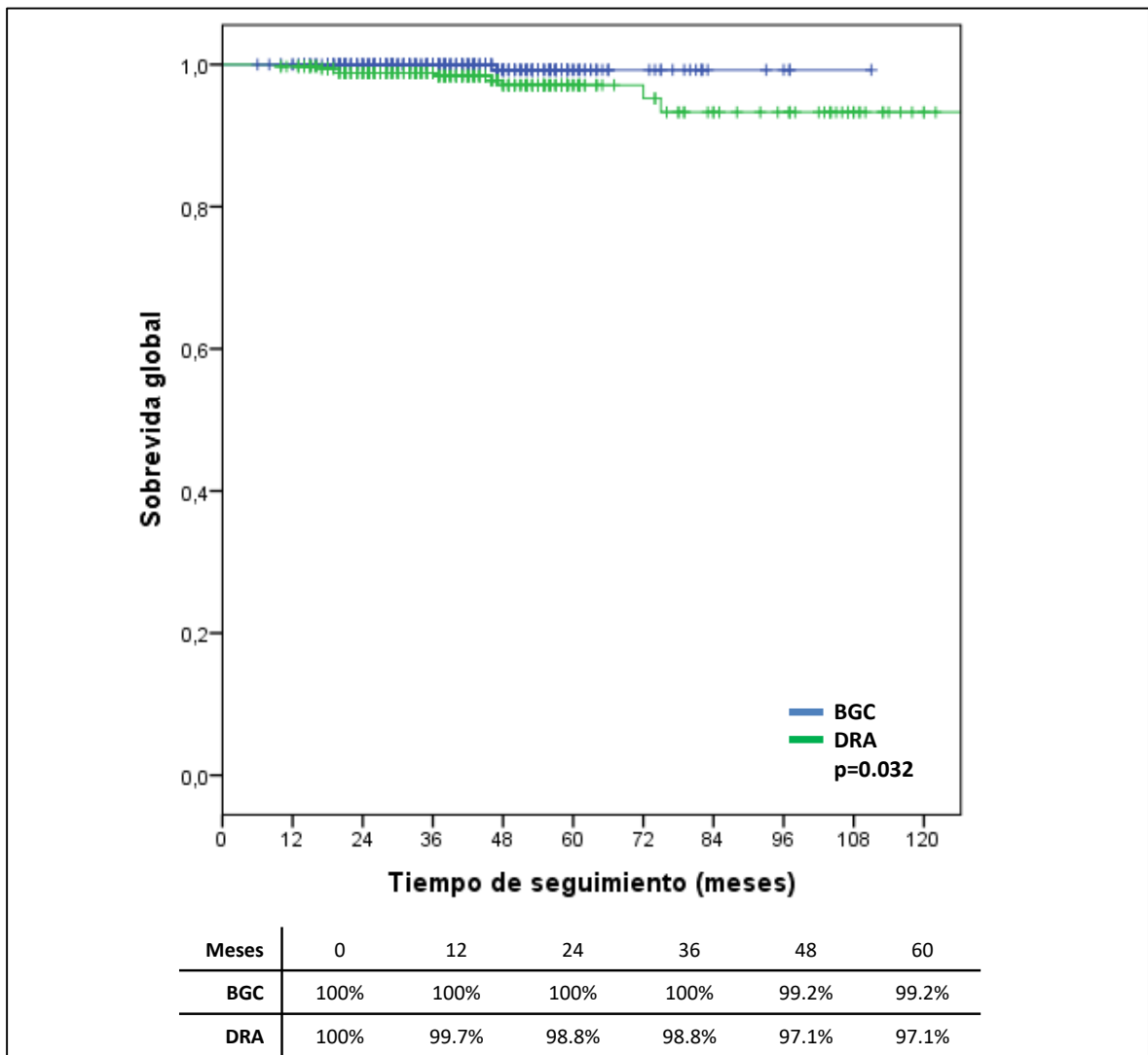


En el grupo de pacientes con EC II, no se encontró una diferencia significativa entre las curvas de sobrevida global según el tipo de tratamiento quirúrgico (ver Figura 2). En el grupo de pacientes con EC III, no se produjeron decesos en ninguno de los dos tipos de tratamiento quirúrgico.

Se evaluó la sobrevida global según el tipo de tratamiento quirúrgico (BGC y DRA) en cada uno de los grupos de la característica subtipo molecular (Luminal A, Luminal B, Luminal B con sobre expresión del HER2, HER2 puro y Triple Negativo). En el grupo de pacientes con subtipo Luminal A, no se produjeron decesos en ninguno de los dos tipos de tratamiento quirúrgico. En el grupo de pacientes con subtipo Luminal B, no se encontró una diferencia significativa entre las curvas de sobrevida global según el tipo de tratamiento quirúrgico (ver Figura 3). En el grupo de pacientes con subtipo Luminal B con sobre expresión del HER2, no se encontró una diferencia significativa entre las curvas de sobrevida global según el tipo de tratamiento quirúrgico (ver Figura 4). En el grupo de pacientes con subtipo HER2 puro, no se encontró una diferencia significativa entre las curvas de sobrevida global según el tipo de tratamiento quirúrgico (ver Figura 5). En el grupo de pacientes con subtipo Triple Negativo, no se encontró una diferencia significativa entre las curvas de sobrevida global según el tipo de tratamiento quirúrgico (ver Figura 6).

Se evaluó la sobrevida global según el tratamiento quirúrgico en el total de pacientes en estudio, se encontró una diferencia significativa entre las curvas de sobrevida según el tipo de tratamiento quirúrgico; se observa que el tiempo de vida de los pacientes sometidos a BGC es superior al de aquellos sometidos a DRA (ver Figura 7).

**Figura 7. Curvas estimadas de la sobrevida global según el tipo de tratamiento quirúrgico en todos los pacientes.**



En la Tabla 2 se observa que, tanto en el análisis univariado como en el multivariado (luego de ajustar el efecto de las otras características en estudio), el tratamiento quirúrgico no se muestra como importante para explicar el tiempo hasta la muerte.

**Tabla 2. Análisis univariado y multivariado, modelo de regresión de Cox, para estimar el valor pronóstico para la sobrevida global del tratamiento quirúrgico.**

	Univariado		Multivariado†	
	HR (IC del 95%)	p	HR (IC del 95%)	p
<b>Tratamiento quirúrgico</b>				
BGC	1.00		1.00	
DRA	7.07 (0.89-56.38)	0.065	4.88 (0.60-39.50)	0.138
<b>Edad, años</b>				
≤50	1.00		1.00	
>50	0.48 (0.12-1.86)	0.287	0.48 (0.12-1.92)	0.301
<b>Estadio clínico*</b>				
EC I	1.00		1.00	
EC II	4.41 (0.94-20.79)	0.061	3.61 (0.75-17.35)	0.110
<b>Grado histológico*</b>				
G2	1.00		1.00	
G3	9.47 (1.19-74.77)	<b>0.033</b>	3.23 (0.40-25.98)	0.270
<b>Subtipo molecular*</b>				
Luminal B	1.00		1.00	
Luminal B c/sobre expresión HER2	0.94 (0.17-5.29)	0.944	1.12 (0.19-6.31)	0.897
HER2 puro	1.01 (0.18-5.61)	0.994	1.06 (0.19-5.96)	0.952
Triple Negativo	0.67 (0.12-3.69)	0.647	0.69 (0.12-3.86)	0.670

\* No se consideró los casos EC III, G1 y Luminal A porque no presentaron decesos.

† Se excluyó del análisis los casos pertenecientes a categorías donde no se produjeron decesos.

No se analizó la característica clasificación histológica porque sólo se produjeron decesos en los casos con Ca ductal.

Se evaluó la relación entre el tipo de tratamiento quirúrgico y la recurrencia en el grupo de pacientes con EC I, el grupo con EC II y con EC III. En el grupo de pacientes con EC I, no se encontró asociación significativa de la recurrencia locorregional, a distancia y en general con el tipo de tratamiento quirúrgico (ver Tabla 3). En el grupo de pacientes con EC II, no se encontró asociación significativa de la recurrencia locorregional, a distancia y en general con el tipo de tratamiento quirúrgico (ver Tabla 4).

Se evaluó la relación entre el tipo de tratamiento quirúrgico y la recurrencia en el grupo de pacientes con subtipo Luminal A, Luminal B, Luminal B con sobreexpresión del HER2, HER2 puro y con subtipo Triple Negativo. En el grupo de pacientes con subtipo Luminal A, no se encontró asociación significativa de la recurrencia locorregional y la recurrencia en general con el tipo de tratamiento quirúrgico; no se evaluó la asociación entre la recurrencia a distancia y el tipo de tratamiento quirúrgico, por no producirse recurrencias a distancia en este grupo (ver Tabla 5).

**Tabla 5. Asociación entre el tipo de tratamiento quirúrgico y la recurrencia en pacientes con subtipo molecular Luminal A.**

	Tipo de tratamiento (%)		Valor p
	BGC	DRA	
<b>Recurrencia locorregional</b>			
No	131 (98.5)	116 (100.0)	0.539
Sí	2 (1.5)	0 (0.0)	
<b>Recurrencia a distancia</b>			
No	133 (100.0)	116 (100.0)	NE
Sí	0 (0.0)	0 (0.0)	
<b>Recurrencia</b>			
No	131 (98.5)	116 (100.0)	0.539
Sí	2 (1.5)	0 (0.0)	

En el grupo de pacientes con subtipo Luminal B, no se encontró asociación significativa de la recurrencia locorregional, a distancia y en general con el tipo de tratamiento quirúrgico (ver Tabla 6). En el grupo de pacientes con subtipo Luminal B con sobreexpresión del HER2, no se encontró asociación significativa de la recurrencia locorregional, a distancia y en general con el tipo de tratamiento

quirúrgico (ver Tabla 7). En el grupo de pacientes con subtipo HER2 puro, no se encontró asociación significativa de la recurrencia locorregional, a distancia y en general con el tipo de tratamiento quirúrgico (ver Tabla 8). En el grupo de pacientes con subtipo Triple Negativo, no se encontró asociación significativa de la recurrencia locorregional, a distancia y en general con el tipo de tratamiento quirúrgico (ver Tabla 9).

Se evaluó la relación entre el tipo de tratamiento quirúrgico y la recurrencia en el total de pacientes. Si se encontró una asociación significativa de la recurrencia a distancia con el tipo de tratamiento quirúrgico; la proporción de pacientes con recurrencia a distancia es mayor en el grupo con DRA que en el grupo con BGC (2.5% vs 0.3%, respectivamente). Si se encontró una asociación significativa de la recurrencia en general con el tipo de tratamiento quirúrgico; la proporción de pacientes con recurrencia es mayor en el grupo con DRA que con BGC (4.2% vs. 1.7%, respectivamente). No se encontró una asociación significativa de la recurrencia locorregional con el tipo de tratamiento quirúrgico (ver Tabla 10).

**Tabla 10. Asociación entre el tipo de tratamiento quirúrgico y la recurrencia en el total de pacientes.**

	Tipo de tratamiento (%)		Valor p
	BGC	DRA	
<b>Recurrencia locorregional</b>			
No	351 (98.3)	343 (96.1)	
Sí	6 (1.7)	14 (3.9)	0.070
<b>Recurrencia a distancia</b>			
No	356 (99.7)	348 (97.5)	
Sí	1 (0.3)	9 (2.5)	<b>0.011</b>
<b>Recurrencia</b>			
No	351 (98.3)	342 (95.8)	
Sí	6 (1.7)	15 (4.2)	<b>0.046</b>

En la Tabla 11 se observa que, tanto en el análisis univariado como en el análisis multivariado (luego de ajustar el efecto de las otras características en estudio), el tratamiento quirúrgico no se muestra como un predictor significativo para la recurrencia.

**Tabla 11. Estimación del valor predictor del tratamiento quirúrgico para la recurrencia.**

	Univariado		Multivariado†	
	OR (IC del 95%)	p	OR (IC del 95%)	p
<b>Tratamiento quirúrgico</b>				
BGC	1.00		1.00	
DRA	2.57 (0.98-6.69)	0.054	2.05 (0.77-5.51)	0.153
<b>Edad, años</b>				
≤50	1.00		1.00	
>50	0.47 (0.19-1.17)	0.103	0.46 (0.18-1.19)	0.108
<b>Estadio clínico*</b>				
EC I	1.00		1.00	
EC II	2.56 (1.02-6.42)	<b>0.046</b>	2.11 (0.82-5.42)	0.122
<b>Grado histológico*</b>				
G2	1.00		1.00	
G3	3.25 (1.18-8.99)	<b>0.023</b>	1.53 (0.42-5.53)	0.513
<b>Subtipo molecular*</b>				
Luminal A	1.00		1.00	
Luminal B	5.26 (1.10-25.04)	<b>0.037</b>	2.89 (0.44-19.16)	0.271
Luminal B c/sobre expresión HER2	3.38 (0.47-24.44)	0.227	2.14 (0.24-19.43)	0.498
HER2 puro	9.50 (1.80-50.09)	<b>0.008</b>	6.08 (0.79-46.88)	0.083
Triple Negativo	4.12 (0.74-22.79)	0.105	2.53 (0.32-19.72)	0.377

\*No se consideró los casos EC III y G1 porque no presentaron decesos.

†Se excluyó del análisis los casos pertenecientes a categorías donde no se produjeron decesos. No se analizó la característica clasificación histológica porque sólo se produjeron recurrencias en los casos con Ca ductal.



## DISCUSIÓN

El manejo de la axila es probablemente el punto más controversial en el tratamiento del cáncer de mama. Considerar que la disección radical axilar como el estándar para todas las pacientes con cáncer de mama, y en contra parte actualmente querer omitir compromiso ganglionar axilar evidenciado en cirugías posteriores, es un punto muy complejo para el tratamiento de dicha neoplasia.

Uno de nuestros principales hallazgos fue la sobrevida global de las pacientes con cáncer de mama con respecto a los tratamientos quirúrgicos, y fue significativo, en donde la biopsia de ganglio centinela es superior con respecto a la disección radical de axila, esto es similar a lo encontrado en ACOSOG Z0011, observándose una supervivencia a 10 años de 86.3% en el grupo de ganglio centinela y 83.6% en el grupo de disección radical de axila, demostrando que nuestro país va a la vanguardia con los avances médicos a nivel internacional; sin embargo, hay que recalcar que al momento de analizar las diferentes variables con la sobrevida global con respecto a los tratamiento propuesto, no se obtuvo significancia estadística, al igual que el ACOSOG Z0011. No obstante, se tuvo una mediana de seguimiento de 41 meses y 10 defunciones (1.4%), difiriendo con dicho estudio, en el cual tuvo una mediana de seguimiento de 111.6 meses y 110 defunciones.

Otro resultado importante a resaltar fue con respecto a la recurrencia, se observó que la recurrencia a distancia y de manera global era significativa, siendo mayor en las pacientes sometidas con disección radical de axila que la biopsia de ganglio centinela, y ello se puede ver en la literatura mundial que el compromiso ganglionar influye en el pronóstico de las pacientes. Sin embargo, con respecto a

la recurrencia locorregional no se aprecia significancia estadística, se encontró lo mismo en el ACOSOG Z0011, a pesar que la biopsia de ganglio centinela fue relativamente mayor que la disección radical de axila. Así mismo, en el análisis univariado con respecto a la recurrencia se aprecia que influye el estadio clínico, el grado histológico (sobretudo G2 Y G3), el Luminal B y el Her2 Puro, pero en el análisis multivariado, no se observa significancia estadística a ninguno de ellos, no obstante, en el estudio ACOSOG Z0011, se aprecia que el estatus de los receptores hormonales tiene significancia estadística en el análisis multivariado, no observándose en las demás variables como sucede en el estudio realizado.

Durante el estudio se pudo observar, que se tiene como promedio de edad de 51.9 años (rango: 21 a 87), evidenciándose la edad promedio en las intervenidas por biopsia de ganglio centinela fue mayor en comparación con la disección radical de axila; en cambio, en el ACOSOG Z0011 el brazo de biopsia de ganglio centinela es relativamente más joven que el brazo de disección axilar, cuya mediana fue de 54 y 56 años respectivamente.

Así mismo, se aprecia que las pacientes pertenecían a la mayoría de estadios temprano, es decir EC I y II, tanto para biopsia de ganglio centinela como de disección radical de axila, observando que en el EC I es significativamente estadístico el procedimiento de biopsia de ganglio centinela que la disección radical de axila, apreciándose lo mismo en los diferentes estudios realizados a nivel internacional, tomando en cuenta a pacientes con T1 y T2, es decir, estadios temprano.

No obstante, a las pacientes que clínicamente eran negativas a nivel axilar solo se le realizó biopsia de ganglio centinela, siendo 357 pacientes; sin embargo, en el grupo de disección radical de axila también fueron la misma cantidad resaltando

que en dicho grupo se incluían pacientes que tenían indicación directa de disección radical de axila, así como quienes resultaron positivo en la biopsia de ganglio centinela y se les realizó la respectiva disección radical de axila. Ello se puede observar en el estudio de Lyman et al. con respecto a pacientes que presentan axilas clínicamente negativas, cuyo objetivo fue tener una alternativa inicial para la estadificación axilar en estos casos.

Con respecto a los tipos moleculares, se aprecia que fue significativamente estadístico en la asociación con el tratamiento quirúrgico, observando que el Luminal A en el 34.9%, el Luminal B 27.5%, el Triple Negativo en 17.4%, el Luminal B con sobre expresión del Her2 10.5% y el Her 2 puro en 9.8%, sin embargo en el análisis de sobrevida global de cada grupo no fue significativo, no obstante, en la biopsia de ganglio centinela era mayor con respecto a la disección radical de axila. En el estudio de Dunstan et al. se concluye que en la mujer latina las formas de presentación son más agresivas y del tipo triple negativo (32). En cambio, en el ACOSOG Z0011, predominan más las de tipo hormonal, resaltando el estatus de los receptores hormonales.

## CONCLUSIONES

1. Se pudo observar que la sobrevida global de las pacientes con cáncer de mama fue superior en pacientes sometidas a biopsia de ganglio centinela en comparación a pacientes con disección radical de axila.
2. La asociación de la edad y el tipo de tratamiento quirúrgico fue significativo, identificando que las pacientes con un poco más de edad se encuentran en el grupo de biopsia de ganglio centinela.
3. El tipo molecular de cáncer de mama más frecuente fue el tipo luminal, entre ellos el tipo luminal A, en el abordaje quirúrgico axilar tal como menciona la literatura, que dicho tipo tiene más afectación locorregional.
4. La recurrencia locorregional fue similar en ambos grupos, sin embargo, en la recurrencia a distancia y de manera global fue mayor en el grupo de disección radical de axila, igual que en la literatura mundial, que habiendo un compromiso ganglionar predispone la agresividad de la enfermedad en el tiempo.

## RECOMENDACIONES

1. Se sugiere protocolizar el uso de biopsia de ganglio centinela dado lo observado en la sobrevida global de las pacientes con cáncer de mama fue superior.
2. Debemos tener cuidado al momento de seleccionar los pacientes para poder o no realizar dicho abordaje, se podría subdiagnosticar pacientes y ello afectaría en el pronóstico de las pacientes.
3. Siempre el seguimiento continuo de los pacientes ante una eventual recurrencia, y ello se logra teniendo una buena relación médico-paciente, y teniendo en cuenta que el manejo de los pacientes oncológicos es multidisciplinario.

## FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Ban KA, Godellas CV. Epidemiology of Breast Cancer. *Surg Oncol Clin*. 1 de julio de 2014;23(3):409-22.
2. Fact Sheets by Cancer [Internet]. [citado 3 de diciembre de 2017]. Disponible en: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx)
3. ¿Qué es el linfedema? [Internet]. [citado 3 de diciembre de 2017]. Disponible en: <https://www.aecc.es/SOBREELCANCER/CANCERPORLOCALIZACION/CANCERMAMA/SECUELASLINFEDEMA/Paginas/queesellinfedema.aspx>
4. cindoc.insnsb. Registro de cáncer de Lima Metropolitana. Incidencia y mortalidad 2010-2012 [Internet]. [citado 15 de octubre de 2017]. Disponible en: <http://bibliotecavirtual.insnsb.gob.pe/registro-de-cancer-de-lima-metropolitana-incidencia-y-mortalidad-2010-2012/>
5. OMS | Cáncer de mama: prevención y control [Internet]. WHO. [citado 8 de octubre de 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/es/index2.html>
6. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, 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*. octubre de 2010;11(10):927-33.
7. Acea Nebriil B, García Novoa A, Garea CC, Villar RR, Freijanes PS, Martínez LC, et al. Repercusión de los criterios ACOSOG Z0011 sobre la indicación de la linfadenectomía axilar y el control locorregional en mujeres con ganglio centinela metastásico. *Resultados preliminares tras cuatro años de aplicación clínica. Rev Senol Patol Mamar.* :105-12.
8. Steele RJ, Forrest AP, Gibson T, Stewart HJ, Chetty U. The efficacy of lower axillary sampling in obtaining lymph node status in breast cancer: a controlled randomized trial. *Br J Surg*. mayo de 1985;72(5):368-9.
9. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C, et al. The Sentinel Node in Breast Cancer — A Multicenter Validation Study. *N Engl J Med*. 1 de octubre de 1998;339(14):941-6.
10. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB, Bodurka DC, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 de octubre de 2005;23(30):7703-20.
11. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 7 de diciembre de 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16670385>
12. Orr RK. The impact of prophylactic axillary node dissection on breast cancer survival--a Bayesian meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. febrero de 1999;6(1):109-16.
13. Joslyn SA. Hormone Receptors in Breast Cancer: Racial Differences in Distribution and Survival. *Breast Cancer Res Treat*. 1 de mayo de 2002;73(1):45-59.
14. Age-related variations in the use of axillary dissection: a survival analysis of 8038 women... - Abstract - Europe PMC [Internet]. [citado 7 de diciembre de 2017]. Disponible en: <http://europepmc.org/abstract/med/12377331>

15. Fisher B, Bauer M, Margolese R, Poisson R, Pilch Y, Redmond C, et al. Five-Year Results of a Randomized Clinical Trial Comparing Total Mastectomy and Segmental Mastectomy with or without Radiation in the Treatment of Breast Cancer. *N Engl J Med*. 14 de marzo de 1985;312(11):665-73.
16. Sanghani M, Balk EM, Cady B. Impact of axillary lymph node dissection on breast cancer outcome in clinically node negative patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancer*. 15 de abril de 2009;115(8):1613-20.
17. Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors: Epidemiology, Reproductive Factors, Endogenous Sex Hormones and Risk of Breast Cancer. 22 de marzo de 2017 [citado 8 de octubre de 2017]; Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/1697353-overview>
18. Lyman GH. Appropriate Role for Sentinel Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 20 de enero de 2015;33(3):232-4.
19. Dalpé G, Ngueng Feze I, Salman S, Joly Y, Hagan J, Lévesque E, et al. Breast Cancer Risk Estimation and Personal Insurance: A Qualitative Study Presenting Perspectives from Canadian Patients and Decision Makers. *Front Genet*. 2017;8:128.
20. Jara L, Morales S, de Mayo T, Gonzalez-Hormazabal P, Carrasco V, Godoy R. Mutations in BRCA1, BRCA2 and other breast and ovarian cancer susceptibility genes in Central and South American populations. *Biol Res*. 6 de octubre de 2017;50(1):35.
21. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol*. marzo de 2001;2(3):133-40.
22. Dull BZ, Neuman HB. Management of the Axilla. *Surg Clin*. 1 de abril de 2013;93(2):429-44.
23. Amersi F, Giuliano AE. Management of the Axilla. *Hematol Clin*. 1 de agosto de 2013;27(4):687-702.
24. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol*. junio de 2013;14(7):609-18.
25. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, et al. Sentinel Lymph Node Surgery After Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Node-Positive Breast Cancer: The ACOSOG Z1071 (Alliance) Clinical Trial. *JAMA*. 9 de octubre de 2013;310(14):1455-61.
26. Boileau J-F, Poirier B, Basik M, Holloway CMB, Gaboury L, Sideris L, et al. Sentinel Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy in Biopsy-Proven Node-Positive Breast Cancer: The SN FNAC Study. *J Clin Oncol*. 20 de enero de 2015;33(3):258-64.
27. Caudle AS, Hunt KK, Tucker SL, Hoffman K, Gainer SM, Lucci A, et al. American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z0011: Impact on Surgeon Practice Patterns. *Ann Surg Oncol*. octubre de 2012;19(10):3144-51.
28. Subhedar P, Stempel M, Eaton A, Morrow M, Gemignani ML. Do the ACOSOG Z0011 Criteria Affect the Number of Sentinel Lymph Nodes Removed? *Ann Surg Oncol*. diciembre de 2015;22(0 3):470-5.
29. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR et al. Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) randomized clinical trial. *JAMA* -

- Journal of the American Medical Association. 2017 Sep 12;318(10):918-926.
30. Giuliano AE, Ballman K, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: Long-term follow-up from the American college of surgeons oncology group (Alliance) ACOSOG Z0011 randomized trial. *Annals of surgery*. 2016 Sep 1;264(3):413-419.
  31. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA*. 9 de octubre de 2013;310(14):1455-61.
  32. Dunstan J, Castañeda C, Abugattas J, Cotrina J, Castillo M, Villegas V et al, Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a Latina population, *Breast Cancer Manag*. 2015, 4: 295-302.

## **ANEXOS**



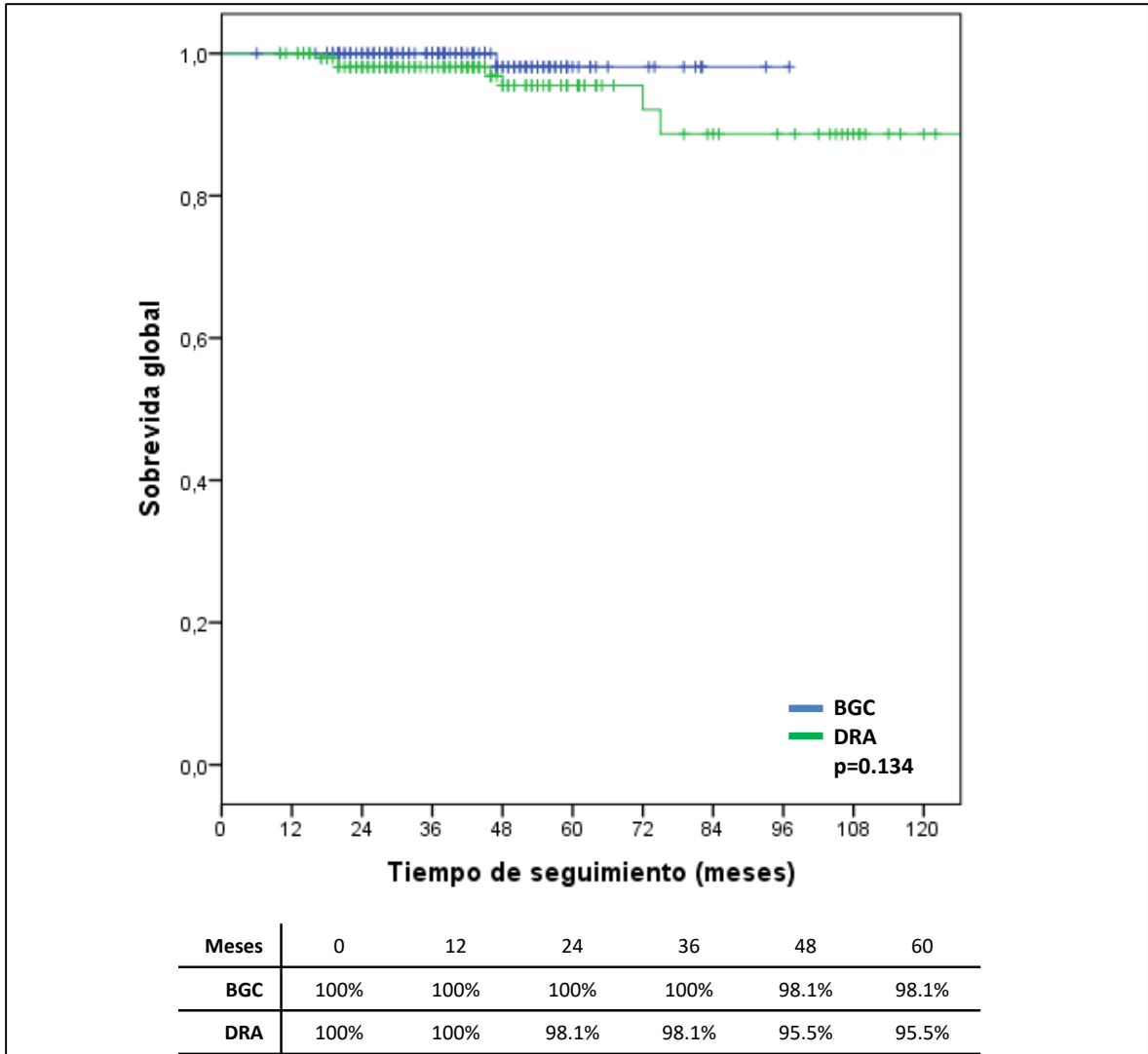
## **Anexo 1: Instrumento de recolección de datos**

### **Registro Nro:**

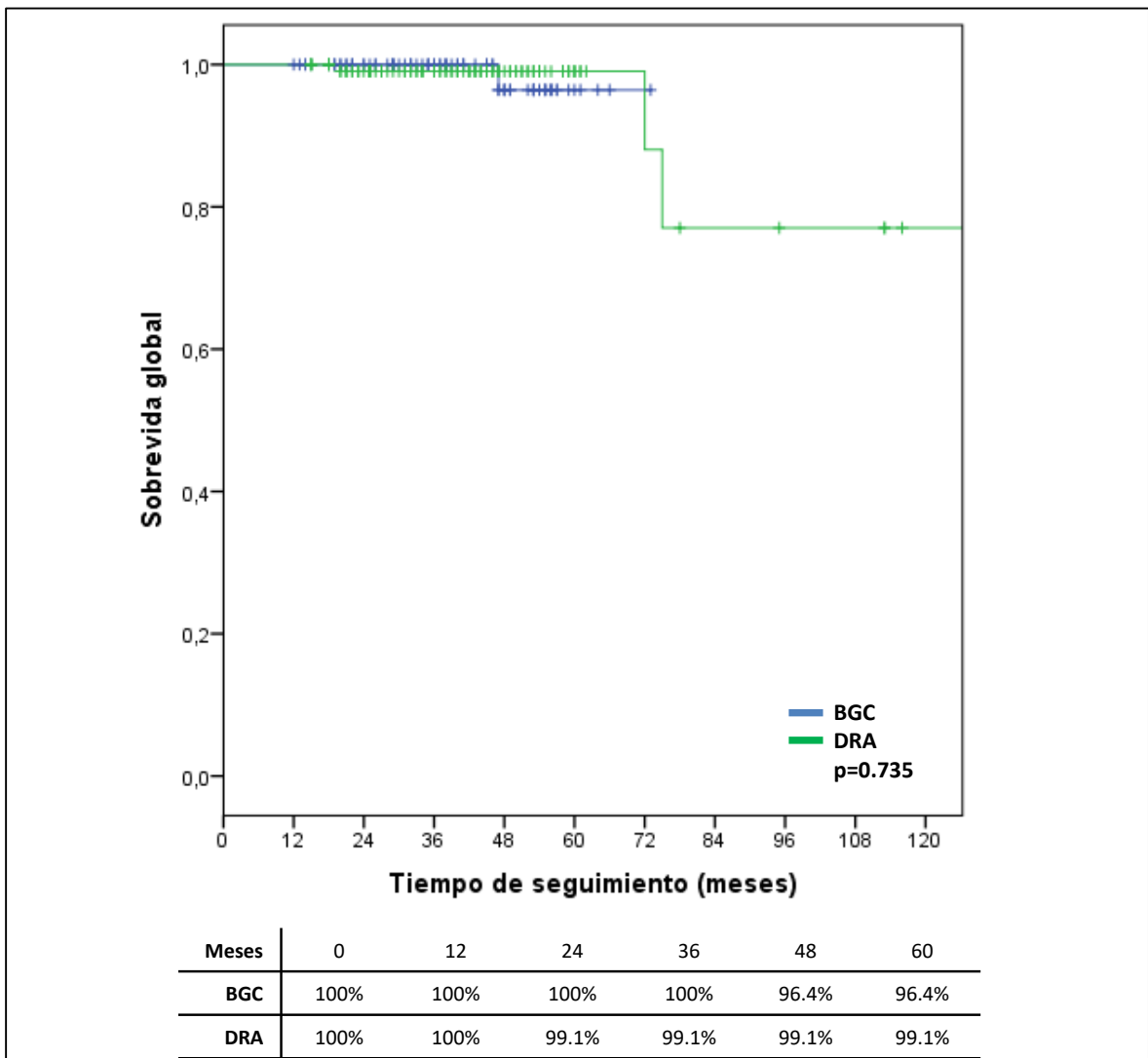
- 1. Edad:**       años
- 2. Sexo:**  
Masculino   ( )  
Femenino    ( )
- 3. Fecha de diagnóstico:**
- 4. Estadio Clínico:**
- 5. Tamaño tumoral:** mm
- 6. Compromiso Ganglionar:**
- 7. Grado histologico:**       G1, G2, G3
- 8. ILV:**   Sí\_\_\_ No\_\_\_
- 9. Clasificación Histológica:**       Ductal \_\_\_ Lobulillar \_\_\_ Otros \_\_\_
- 10. Clasificación Molecular:**
  - Luminal A
  - Luminal B
  - Luminal B con sobre expresion Her 2
  - Her2
  - Triple Negativo
- 11. Cantidad de Ganglios Centinela:**
- 12. Tratamiento con QT:**    Neoadyuvancia: \_\_\_\_, Adyuvancia : \_\_\_\_
- 13. Recurrencia de Enfermedad:**   Sí\_\_\_ No\_\_\_
- 14. Último Control:**

## **Anexo 2: Tablas y Figuras**

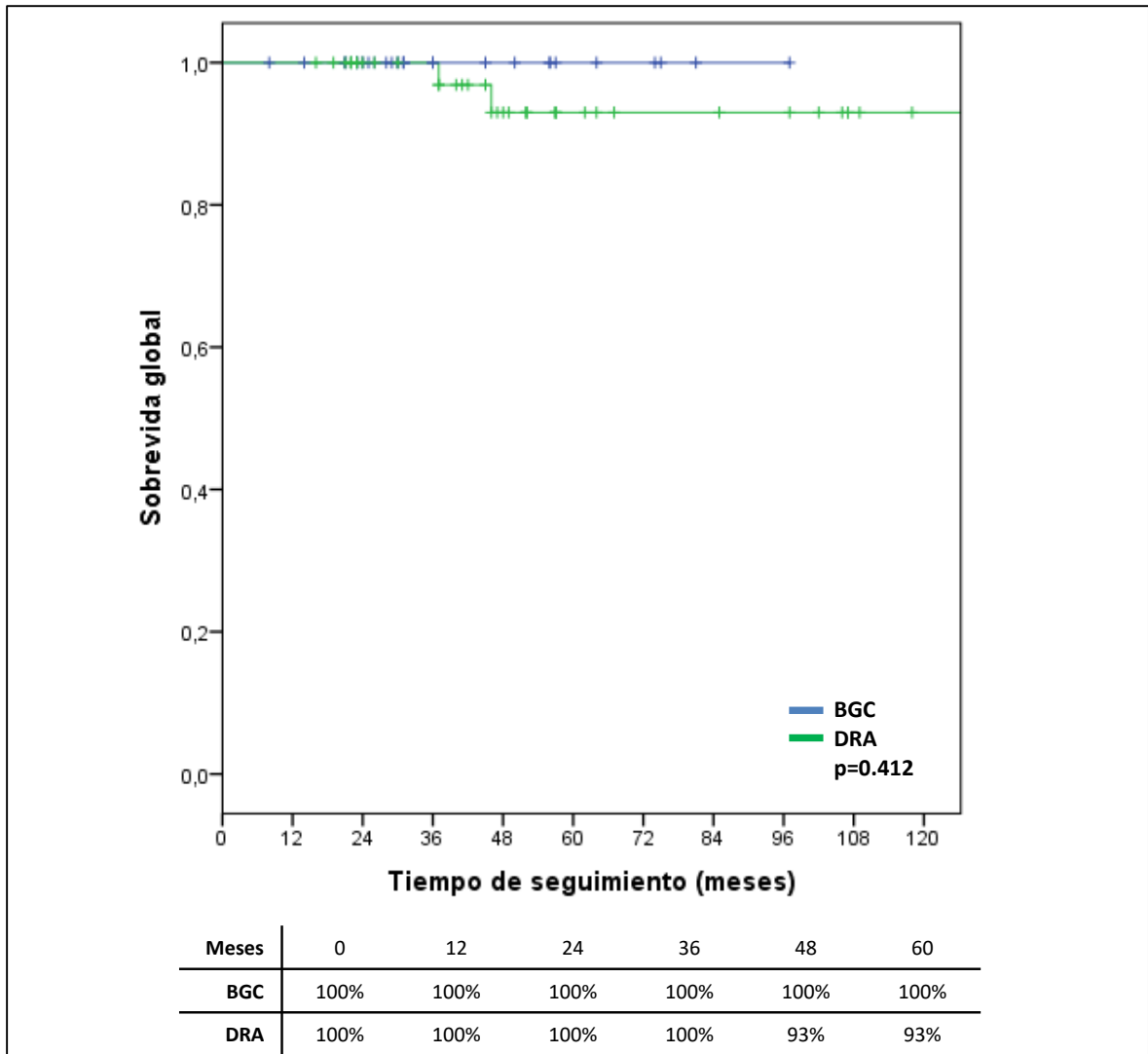
Figura 2. Curvas estimadas de la sobrevida global según el tipo de tratamiento quirúrgico en pacientes con EC II



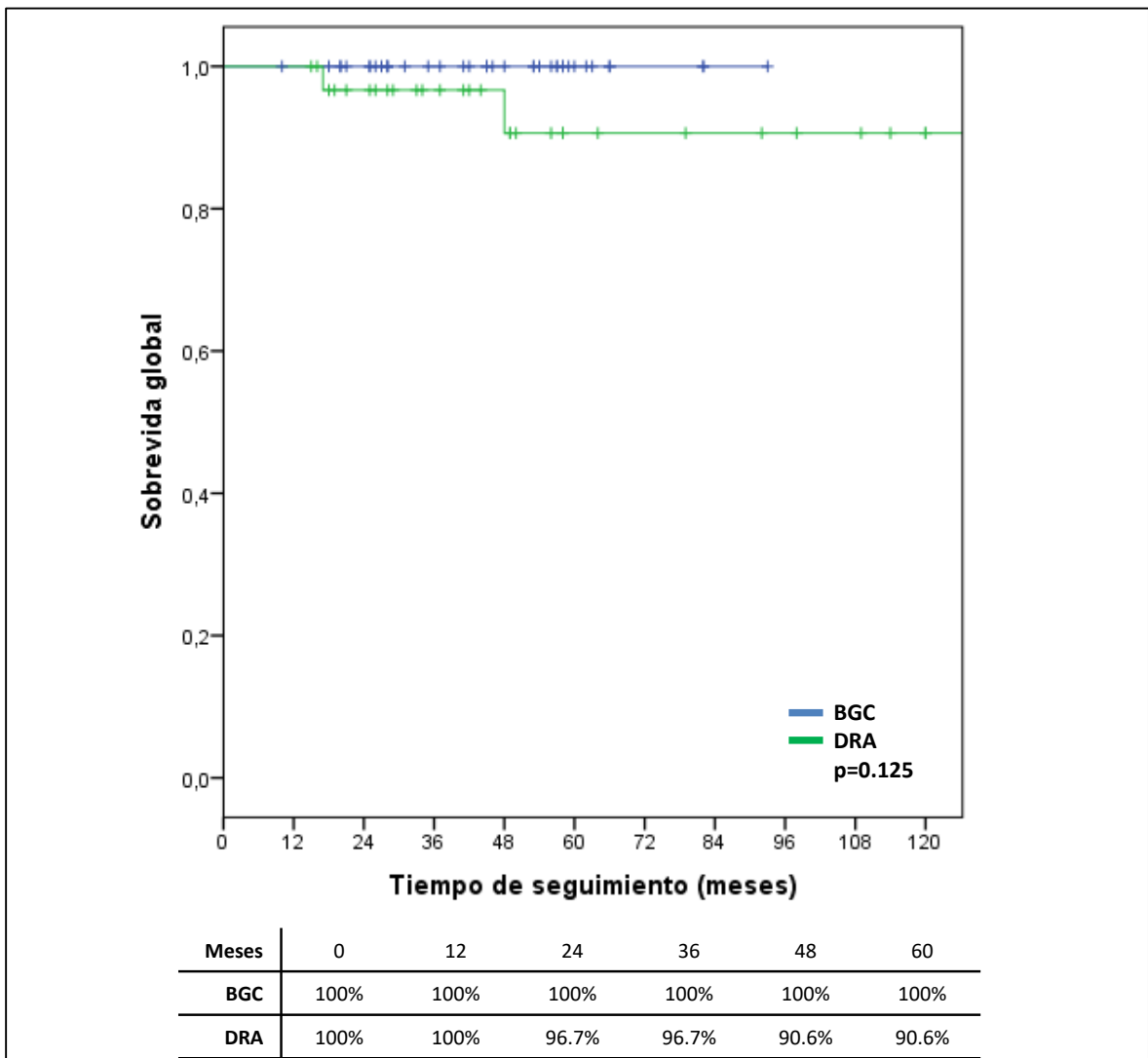
**Figura 3. Curvas estimadas de la sobrevida global según el tipo de tratamiento quirúrgico en pacientes con subtipo molecular Luminal B**



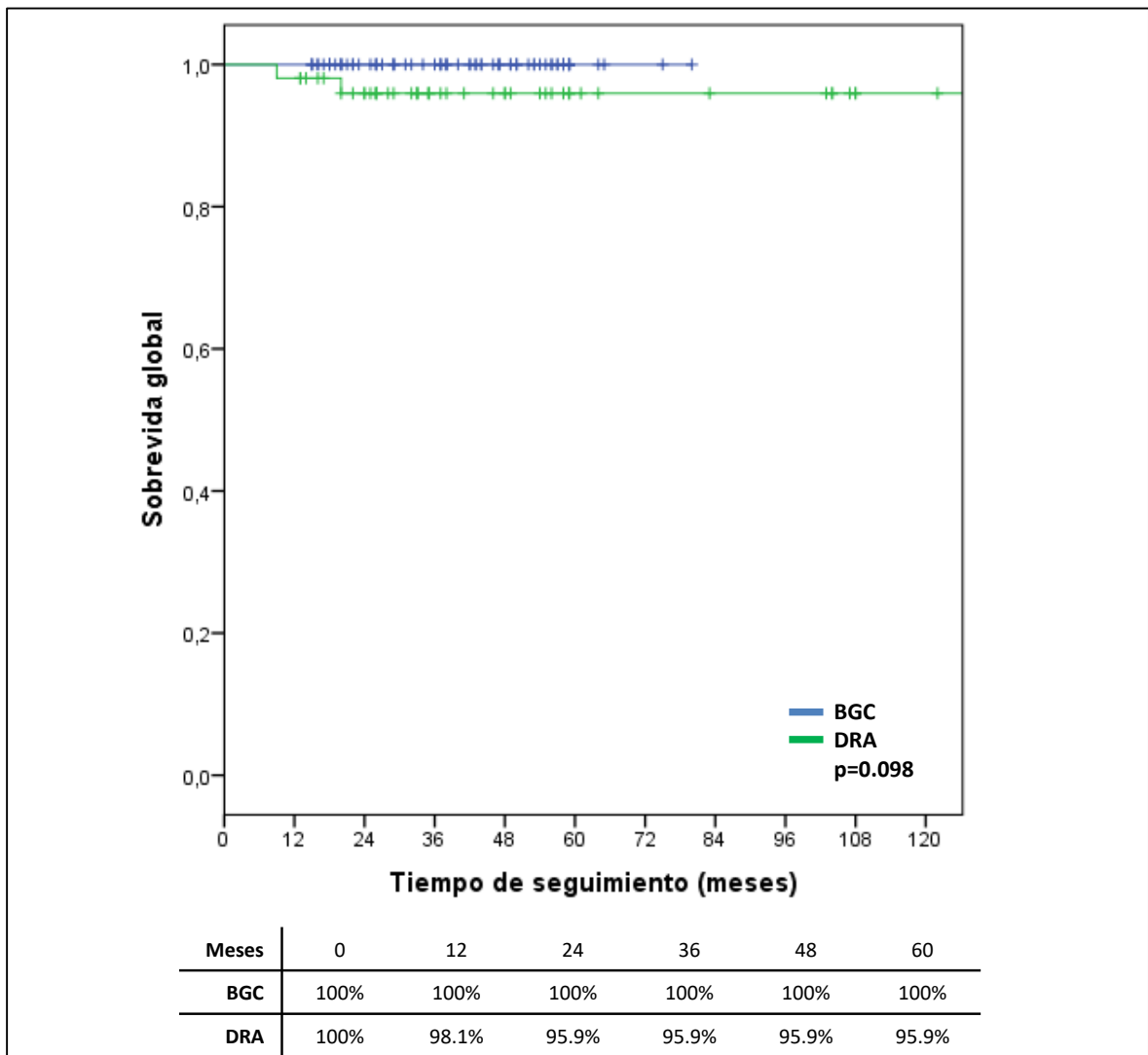
**Figura 4. Curvas estimadas de la sobrevida global según el tipo de tratamiento quirúrgico en pacientes con subtipo molecular Luminal B con sobre expresión del HER2**



**Figura 5. Curvas estimadas de la sobrevida global según el tipo de tratamiento quirúrgico en pacientes con subtipo molecular HER2 puro**



**Figura 6. Curvas estimadas de la sobrevida global según el tipo de tratamiento quirúrgico en pacientes con subtipo molecular Triple Negativo**



**Tabla 3. Asociación entre el tipo de tratamiento quirúrgico y la recurrencia en pacientes con EC I**

	Tipo de tratamiento (%)		Valor p
	BGC	DRA	
<b>Recurrencia</b>			
<b>locorregional</b>			
No	207 (98.6)	161 (97.6)	
Sí	3 (1.4)	4 (2.4)	0.747
<b>Recurrencia a distancia</b>			
No	210 (100.0)	163 (98.8)	
Sí	0 (0.0)	2 (1.2)	0.376
<b>Recurrencia</b>			
No	207 (98.6)	161 (97.6)	
Sí	3 (1.4)	4 (2.4)	0.747

**Tabla 4. Asociación entre el tipo de tratamiento quirúrgico y la recurrencia en pacientes con EC II**

	Tipo de tratamiento (%)		Valor p
	BGC	DRA	
<b>Recurrencia</b>			
<b>locorregional</b>			
No	131 (97.8)	158 (94.0)	
Sí	3 (2.2)	10 (6.0)	0.114
<b>Recurrencia a distancia</b>			
No	133 (99.3)	161 (95.8)	
Sí	1 (0.7)	7 (4.2)	0.139
<b>Recurrencia</b>			
No	131 (97.8)	157 (93.5)	
Sí	3 (2.2)	11 (6.5)	0.077



**Tabla 5. Asociación entre el tipo de tratamiento quirúrgico y la recurrencia en pacientes con subtipo molecular Luminal A**

	Tipo de tratamiento (%)		Valor p
	BGC	DRA	
<b>Recurrencia</b>			
<b>locorregional</b>			
No	131 (98.5)	116 (100.0)	
Sí	2 (1.5)	0 (0.0)	0.539
<b>Recurrencia a distancia</b>			
No	133 (100.0)	116 (100.0)	
Sí	0 (0.0)	0 (0.0)	NE
<b>Recurrencia</b>			
No	131 (98.5)	116 (100.0)	
Sí	2 (1.5)	0 (0.0)	0.539

**Tabla 6. Asociación entre el tipo de tratamiento quirúrgico y la recurrencia en pacientes con tipo molecular Luminal B**

	Tipo de tratamiento (%)		Valor p
	BGC	DRA	
<b>Recurrencia</b>			
<b>locorregional</b>			
No	80 (97.6)	109 (95.6)	
Sí	2 (2.4)	5 (4.4)	0.738
<b>Recurrencia a distancia</b>			
No	81 (98.8)	111 (97.4)	
Sí	1 (1.2)	3 (2.6)	0.859
<b>Recurrencia</b>			
No	80 (97.6)	108 (94.7)	
Sí	2 (2.4)	6 (5.3)	0.535

**Tabla 7. Asociación entre el tipo de tratamiento quirúrgico y la recurrencia en pacientes con tipo molecular Luminal B con sobre expresión del HER2**

	Tipo de tratamiento (%)		Valor p
	BGC	DRA	
<b>Recurrencia</b>			
<b>locorregional</b>			
No	32 (100.0)	41 (95.3)	
Sí	0 (0.0)	2 (4.7)	0.609
<b>Recurrencia a distancia</b>			
No	32 (100.0)	41 (95.3)	
Sí	0 (0.0)	2 (4.7)	0.609
<b>Recurrencia</b>			
No	32 (100.0)	41 (95.3)	
Sí	0 (0.0)	2 (4.7)	0.609

**Tabla 8. Asociación entre el tipo de tratamiento quirúrgico y la recurrencia en pacientes con tipo molecular HER2 puro**

	Tipo de tratamiento (%)		Valor p
	BGC	DRA	
<b>Recurrencia</b>			
<b>locorregional</b>			
No	37 (97.4)	28 (87.5)	
Sí	1 (2.6)	4 (12.5)	0.258
<b>Recurrencia a distancia</b>			
No	38 (100.0)	30 (93.8)	
Sí	0 (0.0)	2 (6.3)	0.399
<b>Recurrencia</b>			
No	37 (97.4)	28 (87.5)	
Sí	1 (2.6)	4 (12.5)	0.258

**Tabla 9. Asociación entre el tipo de tratamiento quirúrgico y la recurrencia en pacientes con tipo molecular Triple Negativo**

	Tipo de tratamiento (%)		Valor p
	BGC	DRA	
<b>Recurrencia</b>			
<b>locorregional</b>			
No	71 (98.6)	49 (94.2)	
Sí	1 (1.4)	3 (5.8)	0.397
<b>Recurrencia a distancia</b>			
No	72 (100.0)	50 (96.2)	
Sí	0 (0.0)	2 (3.8)	0.339
<b>Recurrencia</b>			
No	71 (98.6)	49 (94.2)	
Sí	1 (1.4)	3 (5.8)	0.397