



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSTGRADO

**FACTORES CLÍNICOS Y PATOLÓGICOS ASOCIADOS A FALSOS
NEGATIVOS EN LA IMPRONTA INTRAOPERATORIA DE GANGLIOS
CENTINELA EN CÁNCER DE MAMA INSTITUTO NACIONAL DE
ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 2016-2019**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN ANATOMÍA PATOLÓGICA

PRESENTADO POR
EMILY ROSARIO CHAMORRO ASTO

ASESOR
MTRA. ROSA ANGÉLICA GARCÍA LARA

LIMA, PERÚ
2020



**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/>



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

SECCIÓN DE POSGRADO

**FACTORES CLÍNICOS Y PATOLÓGICOS ASOCIADOS A FALSOS
NEGATIVOS EN LA IMPRONTA INTRAOPERATORIA DE GANGLIOS
CENTINELA EN CÁNCER DE MAMA INSTITUTO NACIONAL DE
ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 2016-2019**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR

EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN ANATOMÍA PATOLÓGICA

PRESENTADO POR

EMILY ROSARIO CHAMORRO ASTO

ASESOR

MTRA. ROSA ANGÉLICA GARCÍA LARA

LIMA, PERÚ

2020

ÍNDICE

	Págs.
Portada	i
Índice	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.1 Descripción del problema	1
1.2 Formulación del problema	3
1.3 Objetivos	4
1.4 Justificación	5
1.5 Viabilidad y factibilidad	6
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	8
2.1 Antecedentes	8
2.2 Bases teóricas	
2.3 Definición de términos básicos	18
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	23
3.1 Formulación de la hipótesis	23
3.2 Variables y su operacionalización	23
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	26
4.1 Tipos y diseño	26
4.2 Diseño muestral	26
4.3 Técnicas y procedimientos de recolección de datos	26
4.4 Procesamiento y análisis de datos	28
4.5 Aspectos éticos	28
CRONOGRAMA	29
PRESUPUESTO	30
FUENTES DE INFORMACIÓN	32
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumentos de recolección de datos	

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción del problema

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más comúnmente diagnosticada en población femenina alrededor del mundo y es la primera causa de muerte por cáncer en este grupo, por lo que es considerado como un problema de salud pública. El 11.6% del total de casos nuevos corresponden al cáncer de mama, además del 6.65% de las muertes ocasionadas por neoplasias malignas a nivel mundial. En 2018, se reportaron 2 088 849 nuevos casos alrededor del mundo y fue la causa de 626 679 muertes (1).

La disección axilar, como parte de la estrategia quirúrgica del cáncer mamario y realizado de forma oportuna, juega un papel importante para el tratamiento y control regional del cáncer de mama. A su vez, proporciona importante información pronóstica para establecer el tratamiento adyuvante más idóneo (5). Este procedimiento se indica en los casos en los que se encuentre metástasis ganglionar, ya que la presencia de metástasis ganglionar axilar indica la aplicación de terapia sistémica adyuvante en el cáncer temprano de mama.

En consecuencia, es importante diagnóstico oportuno de metástasis, ya que alrededor de la tercera parte de los pacientes que clínicamente no presentan metástasis axilar van a presentarla en el examen patológico, mientras que las dos terceras partes restantes tienen el riesgo de ser sometidos a procedimientos no necesarios y potencialmente riesgosos que significarían un aumento de la morbilidad en el tratamiento quirúrgico que se traducen en un aumento de riesgo de sangrado e infecciones intraoperatorias en el posoperatorio inmediato y parestesias y linfedema ipsilateral en la evolución a largo plazo.

Para determinar el estado de compromiso ganglionar en el cáncer de mama, evitando la disección radical rutinaria, se realiza la biopsia del ganglio centinela la cual es una técnica menos invasiva, pero igualmente precisa al estudio patológico

tradicional para precisar la presencia o ausencia de metástasis ganglionar. Es necesario que el estudio del ganglio centinela sea un indicador confiable de la presencia de compromiso metastásico ganglionar, ya que el grado de afectación ganglionar axilar o el número de ganglios infiltrados, junto al tamaño tumoral, conforman los factores pronósticos de mayor peso para el comportamiento del cáncer de mama. Además, permite predecir el estado de compromiso ganglionar axilar de manera segura y precisa con falsos negativos de 8.4% (6).

El valor predictivo del ganglio centinela no solo depende de su correcta identificación con las diferentes técnicas desarrolladas en medicina nuclear y utilización de colorantes vitales o del número de focos tumorales (unifocal o multifocal) o las posibles metástasis en salto a otros ganglios axilares con drenaje linfático posterior al ganglio centinela, sino, además, del protocolo de estudio intraoperatorio utilizado para el ganglio centinela (7).

En Sudamérica, la tasa de incidencia de cáncer de mama es de 56.8 por cada 100 000 mujeres y la mortalidad es 13.4 por cada 100 000 mujeres. Esto la convierte en la séptima región en frecuencia de cáncer (1).

En el Perú, es la segunda neoplasia en frecuencia y la tercera en morbilidad, luego del cáncer gástrico y cáncer de cérvix. La incidencia anual es de 28 casos por 100 000 habitantes y la tasa de mortalidad anual es de 8.5 por 100 000 habitantes (2). En Lima Metropolitana, representa la primera causa de los nuevos casos de cáncer y es la primera causa de muerte por cáncer entre las mujeres residentes en Lima, con una tasa de mortalidad de 10.7 por 100 000 mujeres (3).

En el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), se ha reportado, en 2017, 1295 nuevos casos de cáncer de mama (4). El tratamiento quirúrgico de esta enfermedad en la institución ha tenido importantes avances en los últimos años, además de ser un pilar importante en su manejo, ya que se encuentra dentro del protocolo de tratamiento de esta enfermedad.

El estudio intraoperatorio del ganglio centinela, que se ha validado en diferentes países a nivel mundial, tanto con los estudios de citología por impronta, así como los cortes congelados, se ha estudiado en la institución en el año 2013, en el que se halló una sensibilidad del 67.9% y una especificidad del 99.3% para el estudio por impronta (21).

Es importante reconocer que se encuentra una brecha por avanzar con la sensibilidad del estudio intraoperatorio del ganglio centinela. Se han descritos diferentes factores clínicos que influyen en este aspecto, en su valor predictivo negativo. El más reconocido es el papel de la neoadyuvancia, pero existen otros como el tamaño tumoral, la focalidad de este, el grado y el tipo histológico que influyen en la sensibilidad de esta prueba y que no se han estudiado en nuestra población.

No se han realizado estudios que analicen la relación entre los factores clínicos y patológicos asociados en el carcinoma mamario y los falsos negativos en el instituto, tampoco en la población peruana, lo cual constituye una carencia importante para poder mejorar la seguridad de la técnica del ganglio centinela intraoperatorio en casos de mujeres con cáncer de mama temprano y en pacientes que recibieron neoadyuvancia. Por estos motivos, se plantea realizar un estudio que correlacione las características clínicas y patológicas con falso negativo en la impronta intraoperatoria de cáncer de mama en pacientes operadas en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

1.2 Formulación del problema

¿Cuál es la asociación entre los factores clínicos y patológicos con la tasa de falsos negativos de la impronta intraoperatoria de ganglio centinela en la población con cáncer de mama en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en los años 2016 a 2019?

1.3 Objetivos

Objetivo general

Determinar la asociación entre los factores clínicos y patológicos con la tasa de falsos negativos de la impronta intraoperatoria en la población con cáncer de mama del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en los años 2016 a 2019.

Objetivos específicos

Describir las características clínicas y patológicas de los pacientes que fueron sometidos al estudio intraoperatorio de ganglio centinela por cáncer de mama según edad.

Determinar la sensibilidad, especificidad y valor predictivo de la impronta intraoperatoria de ganglio centinela en la población con cáncer de mama según edad.

Establecer la sensibilidad y especificidad de la impronta intraoperatoria de ganglio centinela por cáncer de mama en las pacientes que fueron sometidas a terapia neoadyuvante según edad.

Establecer la relación entre el grado histológico del carcinoma infiltrante de mama y la tasa de falsos negativos de la impronta intraoperatoria de ganglio centinela por cáncer mamario según edad.

Establecer la relación entre el tipo histológico del carcinoma infiltrante de mama y la tasa de falsos negativos de la impronta intraoperatoria de ganglio centinela por cáncer de mama según edad.

Establecer la relación entre el tamaño tumoral y la tasa de falsos negativos de la impronta intraoperatoria de ganglio centinela por cáncer de mama según edad.

Establecer la relación entre el número de ganglios evaluados y la tasa de falsos negativos de la impronta intraoperatoria de ganglio centinela por cáncer de mama según edad

1.4 Justificación

El presente es un estudio relevante, pues aporta importante información para la validación y el conocimiento de las posibles limitaciones del estudio de ganglio centinela intraoperatorio en el INEN en los años 2016 y 2019. Los resultados van a beneficiar a los pacientes con el diagnóstico de cáncer de mama y que se realicen la biopsia de ganglio centinela intraoperatoriamente, pues al conocer cuáles son los factores que se relacionan a una mayor tasa de falsos negativos se podrá tomar medidas en estos casos como la resección de un mayor número de ganglios o realizar otras técnicas en el estudio patológico como el corte por congelación.

Dentro del desarrollo manejo quirúrgico del cáncer de mama, uno de los avances más importantes ha sido el desarrollo e implementación del procedimiento y estudio del ganglio centinela. Hace unos años, el manejo quirúrgico estándar en casos de cáncer de mama era la disección radical de axila. Sin embargo, se ha demostrado en base a varios estudios que no existe beneficio alguno en la disección radical de la axila cuando los ganglios están libres de infiltración neoplásica (8,9) y, por el contrario, si se realiza de forma innecesaria representa un factor de mayores complicaciones y perjuicios para la calidad de vida de las pacientes sometidas a este procedimiento. Es por esto que, en la actualidad, se plantea evitar estas disecciones mediante el estudio transoperatorio de metástasis en los ganglios centinela.

De esta forma, reconociendo la importancia de la determinación de precisión de este estudio y además de ello, estudiar qué factores influirían en la sensibilidad y especificidad de este se contribuye al desarrollo y mejoramiento de la técnica. Este tipo de estudio es innovador en el país y la valoración de la impronta intraoperatoria en la institución tiene un antecedente de hace seis años por los que un estudio actualizado aportaría en la comparación y discusión de esta técnica.

1.5 Viabilidad y factibilidad

El presente estudio es viable, pues el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas cuenta con una actividad de investigación importante y proyectos de similares características se han realizado en años anteriores con importantes resultados. El método de obtención de datos se encuentra accesible por el sistema de información activo y constantemente actualizado que cuenta el instituto además de la disponibilidad del estudio de historias clínicas y la accesibilidad de éstas con el permiso pertinente del departamento de investigación.

Asimismo, este estudio es factible, ya que, por la naturaleza del estudio no demanda un tiempo prolongado de seguimiento y estudio de casos debido al extenso número de casos con los que cuenta el instituto que han utilizado esta técnica y que, además, posean las características que se pretenden estudiar. Asimismo, se cuenta con los recursos económicos y humanos que garanticen el desarrollo de la investigación sin dificultades.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

El estudio de ganglios centinelas en el cáncer de mama se ha realizado desde diferentes aspectos, en su utilidad de su estudio como parte del tratamiento quirúrgico, en las técnicas de identificación, en su utilidad predictiva y en la validación de las técnicas realizadas para su estudio intraoperatoriamente.

Lee SA et al., en 2018, realizaron un estudio retrospectivo con el objetivo de identificar los factores de riesgo asociados a falsos negativos en el estudio de ganglio centinela y la relevancia clínica este. Analizaron 1886 pacientes quienes recibieron un resultado falso negativo en la impronta intraoperatoria para metástasis, y que posteriormente se sometieron a una disección axilar mediante un análisis de regresión logística. Este estudio analizó múltiples características como edad de la paciente, estadiaje, tipo histológico, receptores hormonales entre otros, siendo la localización en el cuadrante supero externo, la invasión linfovascular, el nódulo sospechoso por ecografía y la menor cantidad de ganglio centinelas evaluados factores independientes significativos para falsos negativos en la impronta (10).

Huang L et al. publicaron un estudio retrospectivo, en 2018, en China, a fin de investigar la tasa de identificación de ganglios centinela en cáncer de mama con azul de metileno, determinar la tasa de falsos negativos y los factores clínico patológicos que influyen la tasa de falsos negativos de éstos. Se incluyeron a las pacientes del 2009 a 2012 y se identificaron 365 casos los cuales fueron incluidos al estudio. Se encontró una tasa de falsos negativos del 10.4% y se estudiaron diversos factores clínico- patológicos mediante un análisis multivariado el cual mostró que el número de ganglio disecados es un factor de riesgo independiente para la tasa de falsos negativos (11).

Russo L et al. ejecutaron en Venezuela, en 2017, un estudio retrospectivo con el objetivo de determinar la tasa de falso negativos la seguridad y la sensibilidad de la

evaluación intraoperatoria de los ganglio centinelas mediante los cortes congelados. Se incluyeron un total de 281 pacientes. Se encontró una tasa de falsos negativos del 23.7%, además de diferencias solo en los grupos con macro y micro metástasis y en aquellos con mayor número de ganglio centinela disecados (menor o igual a 2 y el grupo mayor de 2 ganglios evaluados) (12).

En 2016, un estudio realizado por Akay CL et al., en los Estados Unidos, investigaron los factores que impactan en la seguridad de la evaluación de los ganglio centinela. Se realizó un estudio retrospectivo de 681 casos evaluados entre los años 2004 y 2007 de pacientes con el diagnóstico de cáncer de mama y se les practicó la biopsia intraoperatoria de ganglio centinela. Los resultados intraoperatorios fueron comparados con los del final en parafina.

Mediante un análisis univariado, se encontró que la histología lobular, el bajo grado histológico, la ausencia de invasión linfovascular y las micrometástasis están asociados con una tasa alta de falsos negativo, En el análisis multivariado, solo la histología lobulillar y la micrometástasis fueron considerados predictores independientes de eventos de falsos negativos (13).

En 2016, Han et al. condujeron un estudio retrospectivo en China con 596 pacientes, quienes habían recibido paralelamente la biopsia de ganglio centinela y la disección axilar parcial a fin de estudiar el significado clínico del número de ganglio resecaos y la influencia de esto con la reducción de la tasa de falsos negativos. Se analizaron los datos y se dividió la población en cuatro grupos de acuerdo al número de ganglios centinela disecados, con un número de 1, 2, 3, y >4. No se encontró una diferencia significativa con respecto al grupo de >4 pero sí con aquellos a los que se le realizó la disección axilar. El estudio concluye que el número de ganglio centinelas está asociado con la tasa de falsos negativos, Así, en el grupo con tres o más ganglio disecados tuvo una tasa de falsos negativos menor al 5% (14).

Choi HJ et al. publicaron en Corea, en 2018, un estudio retrospectivo con el objetivo de evaluar la factibilidad del uso de la determinación citológica de la positividad en la biopsia de ganglio centinela en el cáncer de mama y determinar la supervivencia y el tiempo libre de enfermedad postratamiento neoadyuvante. Se evaluaron 506 pacientes que fueron diagnosticados con cáncer invasivo de mama con metástasis axilar y recibieron tratamiento neoadyuvante entre 2007 y 2014. Se encontró una tasa de falsos negativos del 7.5% (8/106) y una tasa de identificación del 98.3% (15).

El principal factor que se vio relacionada a un incremento en la tasa de falsos negativos, incluso en valores no recomendables para su uso es el antecedente de neoadyuvancia. El Hage CH et al., en 2016, realizaron un estudio de metanálisis en el que se evaluaron 19 estudios con un total de 3938 participantes. Se encontró una tasa de 13 % de falsos negativos. Sin embargo, se reconoce la razonabilidad de su uso y se concluye que una selección de pacientes más refinada y óptimas técnicas de manejo pueden mejorar la tasa de falsos negativos en este grupo de pacientes (16).

Rivera VD et al. realizaron, en México, en el año 2017, un estudio transversal retrospectivo con el fin de identificar factores de riesgo asociado a falsos negativos en biopsia de ganglio centinela. Estudiaron 969 reportes de congelación de ganglio centinela en cáncer mama. Se halló un 1.2% de estos como falsos negativos, se describió que la infiltración grasa del nódulo como posible factor asociado. No se encontró relación de los falsos negativos con los factores estudiados como agresividad del tumor y grado histológico, sin embargo, no detalla el uso de medidas de asociación en su estudio (17).

En Sudamérica, en Brasil, en 2018, Delgado-Bocanegra RE et al. elaboraron un estudio transversal en 64 pacientes, a quienes se les realizó una biopsia de ganglio centinela con impronta intraoperatoria y recibieron tratamiento neoadyuvante previo entre los años 2014 y 2016. Se estudiaron 64 casos, y se halló una tasa de falsos

negativos de 17.6 %, además de una asociación con el número de ganglio centinela obtenido (18).

A su vez, en 2014, en Colombia, Aristizabal JC et al. realizaron un estudio de prueba diagnóstica con 67 pacientes que fueron operadas en el Instituto Nacional de Cancerología en Colombia. Se encontró una tasa de falsos negativos del 25%, una cifra por encima de lo publicado de forma global. Dentro de su discusión mencionan que este valor podría deberse por el alto número de casos con tumores localmente avanzados en los cuales la esterilización por tratamiento pudo ser incompleta, además de mencionar que el rendimiento de esta técnica es menor en aquellos casos en los pacientes con axila con metástasis ganglionar antes de la neoadyuvancia (19).

Al respecto, se publicó un estudio prospectivo multicéntrico por Martin RC et al. quienes en una población de 4117 pacientes estadounidenses encontraron 106 casos de falsos negativos y se realizó un análisis multivariado encontrándose que el tamaño tumoral menor a 2.5 cm, la ubicación en el cuadrante supero externo y la remoción de un solo ganglio centinela son factores independientes asociados a un incremento del riesgo de resultados falsos negativos. Este estudio, realizado en 2005, sigue siendo el estudio más grande publicado hasta la fecha en este tópico (20).

En el país, no se han publicado estudios similares al respecto, siendo el estudio publicado por Maita Y et al., en 2013, el último realizado en el INEN. Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo del valor de la impronta transoperatoria como método diagnóstico. Se realizó un estudio de 226 historias clínicas de pacientes que se sometieron a este procedimiento. Se encontró una sensibilidad del 67.9% y una especificidad del 99.3% (21).

2.2 Bases teóricas

Cáncer de mama

Por su importancia epidemiológica y su mortalidad esta enfermedad tiene una amplia revisión y constante actualización a nivel mundial. Esta entidad, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se divide de acuerdo a criterios histopatológicos, en no invasivos, invasores y un tercer grupo que incluye a la enfermedad de Paget (22).

La mayoría de éstos van a ser los infiltrantes (75% - 80%). Estos se caracterizan por su potencial para invadir y crecer alrededor y a través de vasos linfáticos y vasculares para producir metástasis a distancia y producir una respuesta estromal en el tejido. El tipo más frecuente es el carcinoma ductal NOS invasivo, este tipo histológico es llamado carcinoma infiltrante de mama subtipo NOS/NST que representa del 70% al 80% de todos los tipos de cáncer. Le sigue en frecuencia el carcinoma infiltrante de tipo lobulillar (5 al 10% de los carcinomas infiltrantes) el cual está formado por células poco cohesivas que no forma masas compactas, presentan difusamente lo que hace difícil su diagnóstico, suelen tener una presentación bilateral.

Los carcinomas no invasivos, es decir, los carcinomas *in situ*, en cambio, se encuentran confinados al sistema ductal mamario sin romper la membrana basal que subyace por debajo de las células mioepiteliales con conforman los túbulos. Se ha demostrado que en el 30 al 50% de los casos desarrollará carcinoma invasivo en un periodo de 10 años. Estos, a su vez, se dividen en tipo ductal y lobulillar, siendo este último grupo caracterizado por originarse en el lobulillo terminal, tener una distribución difusa en la mama y un riesgo de hasta el 30% de desarrollar cáncer invasor en ambas mamas por igual, por lo que se considera un factor de riesgo más que un precursor de cáncer de mama.

Sin embargo, esta clasificación, siguiendo parámetros histomorfológicos y clínicos clásicos no puede explicar la complejidad de esta entidad que incluye diversos tipos morfológicos, cursos clínicos y moleculares. Se ha determinado que esta diversidad va a estar influida por la expresión de receptores estrogénicos, de progesterona y receptor Her2/neu en el tumor, éstos van a determinar la agrupación del cáncer de mama en categorías. Estas categorías se denominan luminal, luminal B, Her 2 enriquecido, basal like y triple negativo y cada una de ellas presenta distintas características clínicas y presentarían una etiopatogenia molecular distinta.

Estos perfiles de expresión genética han ayudado a redefinir la clasificación del cáncer de mama, establecer el pronóstico y seleccionar las terapias más adecuadas. Estas categorías, que determinan un perfil de expresión distinto, han contribuido a replantear la clasificación del carcinoma mamario además de establecer el pronóstico para cada tipo e indicar los tratamientos más adecuados. Entre los factores pronósticos más importantes figura la edad. Las mujeres menores de 30 años suelen tener menor supervivencia al presentar tumores más grandes, con mayor afectación ganglionar y tener con mayor frecuencia receptores hormonales negativos. Un fuerte indicador de pronóstico es el tamaño tumoral que además se relaciona con el grado de afectación linfática. Así, se ha determinado que los tumores de 2 a 5 cm, en su diámetro mayor, tienen una disminución del 79% de supervivencia, comparado a los tumores de 1 cm.

El grado histológico es un parámetro determinado morfológicamente con distintas clasificaciones, separa los tumores de alto y bajo grado, los que van a tener distintos pronósticos aunados a el grado de afectación ganglionar y el tamaño tumoral. El grado de compromiso ganglionar es un factor pronóstico independiente ya bien descrito que afecta la supervivencia incrementando entre 4 a 8 veces la mortalidad en aquellas pacientes que tengan afectación ganglionar además que según el número de ganglio afectos varía el pronóstico. La presencia de más de 10 ganglio afectos, comparada al grupo de paciente con afectación de 1 a 3 ganglios tiene un exceso de mortalidad del 70% a los 10 años. Otros factores asociados son la

invasión linfovascular, los receptores hormonales, los oncogenes y genes supresores, el índice mitótico y el tipo histológico.

Concepto de ganglio centinela

Se define como ganglio centinela a aquel que recoge el drenaje linfático de un tumor antes que cualquiera. Este concepto se sustenta en la premisa de que el drenaje linfático de estos tumores sigue un patrón de drenaje hacia una región ganglionar, por lo que, cuando se produce por vía linfática la diseminación ganglionar, el primer ganglio en recibir la linfa será el cual, a su vez, reciba en primer lugar las células neoplásicas. De esta forma, también significaría que a partir de este ganglio se diseminaran las células neoplásicas a los otros ganglios de la zona. Sin embargo, actualmente existen otras teorías con mayor aceptación como la teoría espectral.

Esta teoría plantea que la diseminación linfática de un tumor tiene un conjunto o un espectro de posibilidades determinado por las características propias de cada neoplasia, así el o los ganglios linfáticos pueden ser el primer y único punto desde el cual la neoplasia se va a diseminar o podría ser un marcador de enfermedad sistémica.

Otra definición es dada por la medicina nuclear, que lo define como el o los ganglios linfáticos regionales que reciben el drenaje linfático directamente desde el tumor maligno en diseminación y son detectables en la linfogammagrafía, sobretudo si está conectado a un canal linfático. Además, se incluye el concepto de ganglio secundario como el ganglio o grupo de ganglios que, siguiendo la línea de progresión linfática desde el ganglio centinela va a representar una captación del trazador. Desde el punto de vista quirúrgico, el ganglio centinela es aquel que va a presentar una actividad importante y representativa y que está ubicada dentro del área determinada gammagráficamente. La definición válida hasta la actualidad es la del primer ganglio receptor de linfa de una región anatómica y del cuyo estado histológico se predice el estado de indemnidad de los demás ganglios linfáticos.

La biopsia selectiva del ganglio centinela se describió por primera vez para el melanoma cutáneo en la década de 1990 y, posteriormente, se usó en el cáncer de mama, de vías respiratorias altas y de pene. Actualmente, se considera como alternativa para el estadiaje de algunos casos de cáncer de piel diferentes al melanoma, cáncer de cérvix uterino, de estómago, vulva y cáncer de colon. La técnica utilizada se basa en la utilización de una sustancia de contraste para la detección del primer ganglio de la neoplasia. Y, como se mencionó, se utiliza para determinar el estado de afectación ganglionar de aquellos pacientes con cáncer de mama y que presentan axila negativa clínicamente y radiológicamente.

De esta manera, permite reconocer pacientes con compromiso axilar por el tumor y que no presenten clínicamente signo de afectación. Así, se evita sobretratar o de forma innecesaria con una disección radical de axila a aquellos pacientes sin metástasis ganglionar que no presentan ganglios palpables. Adicionalmente, con esta técnica se puede realizar, en algunos casos una estadificación más segura que la propia linfadenectomía, ya que un ganglio puede estudiarse con mayor detenimiento y exactitud el ganglio con mayor riesgo de metástasis que un grupo mayor.

Aspectos técnicos

La técnica de identificación del ganglio centinela se basa en la inyección de un contraste radioactivo en la mama, y la determinación posterior del primer ganglio de drenaje en la axila. De esta forma, siguiendo el contraste, teóricamente realizamos el mismo recorrido que las células neoplásicas en la axila. De esta forma, el primer ganglio que será alcanzado por las células del tumor y será allí donde se produzca la primer metástasis ganglionar.

En esta técnica se utiliza colorante, radiocoloide o la asociación de ambos. Existen, en el mercado, distintos tipos de radiocoloides que se han utilizado; entre ellos, figuran el nanocoloide de albúmina, el sulfuro de renio y el coloide de estaño. Este procedimiento se va a dividir en cuatro pasos:

- a. Aplicación de radiocoloide y un colorante, por ejemplo Tc-99 asociado a sulfuro de renio y un colorante como azul patente V.
- b. Identificación en la piel mediante imágenes como ecografía de o los sitios de captación a ganglionar.
- c. Tiempo intraoperatorio con el hallazgo del ganglio centinela por su tinción y radioactividad positiva.
- d. Procesamiento y lectura patológica, que incluye el estudio transoperatorio y el estudio tradicional en hematoxilina-eosina con cortes seriados.

La inyección se realiza un día antes de la intervención, peritumoral, intraparenquimatosa en el caso del cáncer de mama en una cantidad de 0.2 mL. Inmediatamente después es pasado a la gammacámara donde se toman imágenes secuenciales y posteriormente se marcará la piel en el sitio que exista la migración. El colorante se inyecta en el mismo lugar del coloide, 20 minutos antes de la incisión y en una cantidad del 1 ml.

Ganglio centinela y cáncer de mama

En el cáncer de mama, el tratamiento quirúrgico se basa en la resección completa del tumor y los ganglios comprometidos mediante la disección radical de axila con el fin de estadiar para disminuir las recurrencias regionales a mediano plazo. Sin embargo, se sabe que la disección axilar no disminuye la tasa de recurrencia cuando no existe metástasis ganglionar axilar y que aquellos tumores menores a 5 cm con ganglio palpables son posiblemente negativas en un porcentaje mayor al 40%.

La infiltración axilar se ha descrito, además, como un marcador para iniciar terapia sistémica, sin embargo no sería necesario realizar una disección completa para conocer el estado histológico de todos los ganglios, ya que la terapia sistémica en pacientes con axila negativa implica una mejoría de hasta el 7% en supervivencia al recibir quimioterapia. Así, la utilidad sólo se justificaría la resección de la axila en aquellos casos que presentan metástasis ganglionar oculta la cual es muy variable, y se presenta sobre todo en los estadios clínicos I y II.

De esta manera, los dos grupos de pacientes con cáncer de mama beneficiarias de la biopsia de ganglio centinela son aquellas que presentan:

1. Carcinoma in situ(ductal o lobulillar) de alto riesgo
2. Carcinoma infiltrante menores a 3 cm

Estos grupos son los que tienen indicación de este procedimiento para poder encontrar las metástasis ocultas y ser factor de decisión para una disección axilar radical.

Estudio histológico del ganglio centinela

Se ha descrito el estudio intraoperatorio por cortes por congelación y el de impronta citológica, ambos con estudios de validación similares. La impronta es una técnica citológica utilizada ampliamente alrededor del mundo, debido a su fiabilidad, eficiencia en el tiempo y rentabilidad, sin embargo tienen las desventajas de analizar un pequeño número de células y una sensibilidad relativamente baja en comparación a otra técnica en el caso de las micrometástasis, sobretodo en el caso de primario de tipo morfológico lobulillar. La técnica consiste en la sección de cada ganglio en intervalos de 2 mm y de cada fragmento se obtiene un *printing* o frotis mediante el toque de cada superficie de corte y la lámina portaobjeto para, posteriormente, ser introducida inmediatamente en alcohol y posteriormente teñidos con tinción hematoxicilina – eosina u otras coloraciones.

La técnica del corte por congelación se basa en la sección del ganglio en cortes de cada 2 mm para luego llevar cada uno de los fragmentos a ser congelados y cortados y ser teñidos posteriormente con hematoxicilina-eosina.

2.3 Definición de términos básicos

Falsos negativos: Relación de enfermos que han obtenido un resultado negativo en la prueba que se desea estudiar.

Sensibilidad: Se define como la probabilidad de asignar correctamente como enfermo a un sujeto con la enfermedad, o sea la probabilidad de que un individuo enfermo obtenga un resultado positivo con el test que se está probando. Es por lo tanto, la capacidad del examen o test que estamos evaluando para detectar una determinada enfermedad.

Especificidad: Es la probabilidad de asignar correctamente como sano a un sujeto sin la enfermedad. Es decir, la probabilidad de que un individuo sano o tenga un resultado negativo. Se puede decir que es la capacidad del test evaluado para detectar la ausencia de una enfermedad.

Terapia neoadyuvante: Se define como la terapia sistémica que se toma como primera opción de tratamiento. Su objetivo normalmente va a ser reducir el tamaño de la tumoración para una posterior cirugía complementaria o tratamiento con radioterapia. Se puede denominar también de inducción o conversión cuando busca reducir el tamaño de un cáncer avanzado, inoperable en primera intención y facilitar su resecabilidad con un margen de seguridad adecuado.

Impronta intraoperatoria: Es el procedimiento de detección de metástasis ganglionar en pacientes con axila clínicamente negativa que utiliza material celular para su diagnóstico pero sin pérdida o desgaste del tejido para el estudio posterior con parafina. Su proceso incluye la recepción del tejido ganglionar en fresco, la sección transversal al eje mayor cada 2 mm, impronta de la superficie de cada corte y la fijación de cada lámina en alcohol y tinción para su posterior lectura de los extendido por personal capacitado en supervisión por un patólogo.

Grado histológico: Es la categorización de un tumor de acuerdo a parámetros establecidos según la clasificación tomada. Se utilizan características como tamaño, pleomorfismo nuclear, arquitectura tumoral y el índice de mitosis. El grado, alto, intermedio o bajo va a ser un predictor de la rapidez con la neoplasia se disemine, crezca o su nivel de respuesta al tratamiento sistémico. Así, los tumores que tienen un aspecto más parecido al de las células normales y su crecimiento es más lento y su diseminación menor comparado a las células de alto grado. Estas categorías, evaluadas en conjunto al tamaño tumoral y la diseminación ganglionar se usan para planificar el tratamiento y determinar el pronóstico.

Tipo histológico: Clase de tumor diferenciado en base a las características morfológicas de las células conformantes y de su arquitectura. En el caso particular del carcinoma de mama se tomarán de acuerdo a la revisión realizada por la OMS.

Subtipo molecular: Clasificación sustentada en la heterogeneidad en el comportamiento biológico. Se realiza mediante el uso de técnicas de microarrays del ADN y la evaluación de la respuesta a los receptores hormonales de estrógeno, progesterona, motación HER 2 neu. Se clasifican en los grupos Luminal A, Luminal B, HER 2 enriquecido, Basal Like y triple negativo, los cuales son las categorías más estudiadas y frecuentes.

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de la hipótesis

Hipótesis de trabajo H₁

La neoadyuvancia previa, el número de ganglios estudiados, el tamaño tumoral y el grado histológico están relacionados a una mayor tasa de falsos negativos en la impronta intraoperatoria de ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), en los años 2016 y 2019.

Hipótesis nula H₀:

La neoadyuvancia previa, el número de ganglios estudiados, el tamaño tumoral y el grado histológico no están relacionados a una mayor tasa de falsos negativos en la impronta intraoperatoria de ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama en el INEN en los años 2016 y 2019.

Hipótesis alternativa H_A

Las características clínicas y patológicas y la neoadyuvancia previa están relacionados a una menor tasa de falsos negativos en la impronta intraoperatoria de ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama en el INEN en los años 2016 y 2019.

3.2 Operacionalización de variables

	Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categoría y sus valores	Medio de verificación
	Tasa de falsos negativos	Relación de resultados positivos por parafina entre los negativos en impronta	Cuantitativa	Relación entre el número de ganglio con metástasis y resultado de impronta negativo y todos los positivos	Razón	0 a 1	Historia clínica, sistema de resultados de patología
Características clínicas	Edad	Tiempo de vida desde el nacimiento	Cuantitativa	Años	Ordinal	<50, =>50	DNI
	Ubicación	Ubicación del cáncer primario en la mama por cuadrante	Cualitativo	Cuadrante Mamario	Nominal	CSE, CSI, CIE, CII	Historia clínica
	Neoadyuvancia	Terapia sistémica previa	Cualitativo	Registro de tratamiento sistémico en historia clínica	Nominal	Presente, ausente	Historia clínica
Características patológicas	Tamaño tumoral	Dimensión en centímetros del tumor primario por método de imagen	Cuantitativa	Número de centímetros medidos	Ordinal	<2 cm, 2-4 cm >4 cm	Historia clínica
	Tipo histológico	Clasificación histológica de acuerdo al resultado de biopsia previo	Cualitativa	Resultado obtenido en el informe anatomo - patológico	Nominal	Infiltrante NOS, lobulillar, otros	Historia clínica
	Grado Histológico	Nivel de diferenciación celular	cualitativo	Grado según la escala nottingham	Ordinal	Bajo, Intermedio, Alto	Historia clínica

	Subtipo molecular	Clasificación molecular por expresión de genes que le otorga variabilidad biológica	Cualitativo	Inmunohistoquímica	Nominal	Luminal A (RE y RP + KI <14%) Luminal B (RE+, RP-, KI > 14%), HER 2 ++, TN	Historia clínica
	Número de ganglios	Número de ganglios enviados para estudio patológico intraoperatorio	cuantitativo	Número de ganglio centinelas estudiados	Ordinal	1, 2, 3, 4,5	Registro resultado de informe patología.

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Tipos y diseño

El presente es un estudio cuantitativo descriptivo correlacional, observacional, transversal, retrospectivo.

4.2 Diseño muestral

Población universo

Todos los pacientes con cáncer mamario operados.

Población de estudio

Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, operadas en el INEN que tuvieron una impronta de ganglio centinela intraoperatoria durante 2016-2019.

Muestra

Todos los pacientes registrados en el sistema de historia clínica con diagnóstico de cáncer de mama que se sometieron al procedimiento de estudio intraoperatorio de ganglio centinela en el INEN entre los años 2016 y 2019

Muestreo

No probabilístico por conveniencia.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

Pacientes registrados en el sistema de historias clínicas del INEN que se sometieron al procedimiento de impronta intraoperatoria de ganglio centinela por cáncer de mama.

Pacientes que cuenten con diagnóstico histopatológico realizado o evaluado en el INEN.

Pacientes con resultado de impronta y definitivo por parafina reportado entre los años 2016 y 2019

Criterios de exclusión

Pacientes que no cuenten con la información clínica del tumor primario.

Pacientes que tengan tratamiento sistémico por otra neoplasia sincrónica.

Pacientes que no cuenten con todos los datos clínico-patológicos contemplado en el estudio.

4.3 Técnicas e instrumentos de recolección de datos

Se realizará una revisión del registro de improntas intraoperatorias en los años 2016 al 2019 y la posterior revisión de historias clínicas en el sistema de historias clínicas del NEN de los datos de características clínicas y patológicas de los pacientes de la muestra. Se identificará los casos con resultado falso negativos.

Se utilizará una ficha de recolección de datos, aprobada por el comité de ética e investigación del INEN, la cual recogerá los datos de los factores clínicos patológicos contemplados en los objetivos.

4.4 Procesamiento y análisis de la información

Se construirán tablas en el programa Excel y serán doblemente ingresados, para evitar error en los datos. Las variables cuantitativas serán trabajadas mediante medidas de tendencia central como media y mediana y medidas de dispersión.

Un test de Chi cuadrado se utilizará para comparar las características de los grupos falsos negativos y los verdaderos negativos. Los datos continuos se describirán con la media \pm desviación estándar (SD) y medianas y se compararán mediante la prueba de T student. Los valores menores de $p < 0,05$ se considerarán estadísticamente significativos. Para determinar los factores de riesgo se determinará mediante el Odds Ratio.

El programa Utilizado para el análisis será STATA 12.0.

4.5 Aspectos éticos

El proceso de recolección de datos se realizará respetando la confidencialidad de los datos y la privacidad de la identidad de los casos evaluados. Se introducirán los datos en la base de datos con el número de identificación, los cuales se mantendrán bajo responsabilidad y confidencialidad del grupo de investigación.

PRESUPUESTO

Concepto	Monto estimado (soles)
Material de escritorio	150.00
Soporte especializado	400.00
Anillado y empastado	200.00
Transcripción	300.00
Impresiones	200.00
Logística	350.00
Refrigerio y movilidad	200.00
Total	1800.00

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Bray, F. , Ferlay, J. , Soerjomataram, I. , Siegel, R. L., Torre, L. A. and Jemal, A. (2018), Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 68: 394-424. doi:[10.3322/caac.21492](https://doi.org/10.3322/caac.21492)
2. Ministerio de Salud. Análisis de la situación de Cáncer en el Perú, 2013. 40,64
3. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana 2010-2012. Vol 5. Instituto nacional de Enfermedades neoplásicas. 25, 31.
4. Boletín epidemiológico INEN 2000-2016.
5. Vidal-Sicart S, et al. Ganglio centinela en melanoma y cáncer de mama. Consideraciones actuales. Rev. Esp Med Nucl Imagen Mol. 2014.
6. T. Kim, A.E. Giuliano, G.H. Lyman. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis. Cancer., 106 (2006), pp. 4-16
7. Bernet Vegué L, Cano Muñoz R. Evaluación intraoperatoria del ganglio centinela en carcinoma infiltrante de mama. REV ESP PATOL. 2002.
8. Giuliano AE. Current status of sentinel lymphadenectomy in breast cancer. Ann Surg Oncol 2001 Oct; 8(9 Suppl): 52S-55S.
9. Rubio IT, Korourian S, Cowan C, Krag DN, Colvert M, Klimberg VS. Use of touch preps for intraoperative diagnosis of sentinel lymphnode metastases in breast cancer. Ann Surg Oncol 1998 Dec; 5(8): 689-94
10. Lee SA, Lee HM, Lee HW, Yang BS, Park JT, Ahn SG et al. Risk Factors for a False-Negative Result of Sentinel Node Biopsy in Patients with Clinically Node-Negative Breast Cancer. Cancer Res Treat. 2018;50(3):625-633. <https://doi.org/10.4143/crt.2017.089>.
11. Huang L, Zhang J, Ge ZC, Qu X. Factors that affect the false negative rate of sentinel lymph node mapping with methylene blue dye alone in breast cancer. Journal of International Medical Research 2019 0(0) 1–13. DOI: 10.1177/0300060519827413

12. Russo L, Betancourt L, Romero G, Godoy A, Bergamo L, Delgado R et al. Frozen section evaluation of sentinel lymph nodes in breast carcinoma: a retrospective analysis. *ecancer* 2017, 11:774 <https://doi.org/10.3332/ecancer.2017.774>
13. Akay CL, Albarracin C, Torstenson T, Bassett R, Mittendorf EA, Yi M et al. Factors impacting the accuracy of intra-operative evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Breast Journal*. 2018 Jan 1;24(1):28-34. <https://doi.org/10.1111/tbj.12829>
14. Han C, Yang B, Zuo WS, Liu YS, Zheng G, Yang L et al. Prospective study found that peripheral lymph node sampling reduced the false-negative rate of sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Chinese Journal of Cancer* 2016 35:35. DOI 10.1186/s40880-016-0099-x
15. Choi HJ, Kim I, Alsharif E, Park S, Kim JM, Ryu JM, et al. Use of Sentinel Lymph Node Biopsy after Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Axillary Node-Positive Breast Cancer in Diagnosis. *J Breast Cancer* 2018 December; 21(4): 433-441 <https://doi.org/10.4048/jbc.2018.21.e54>
16. El Hage Chehade H, Headon H, El Tokhy O, Heeney J, Kasem A, Mokbel K, Is sentinel lymph node biopsy a viable alternative to complete axillary dissection following neoadjuvant chemotherapy in women with node positive breast cancer at diagnosis? An updated meta-analysis involving 3398 patients, *The American Journal of Surgery* (2016), doi: 10.1016/j.amjsurg.2016.07.018.
17. Rivera Delgado V, Lazo A. Resultados falsos negativos transoperatorios en los ganglios centinelas de cáncer de mama, asociación con las características histológicas del tumor en el Departamento de Patología del Hospital México. *Med. Leg. Costa Rica* 2017 Mar 34 (1): 73-79. Disponible en http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152017000100073&lng=en.
18. Delgado-Bocanegra RE, Camargo E, Moreira do Nascimento, Bruno KA. Intraoperative imprint cytology versus histological diagnosis for the detection of sentinel lymph nodes in breast cancer treated with neoadjuvant

chemotherapy. Clinics. 2018;73:e363. Disponible en <http://> DOI: 10.6061/clinics/2018/e363.

19. Aristizabal Javier Ángel, Quinter Sebastián, Orozco Alejandro, Ramírez María Claudia, Cubillos Claudia, Sánchez Alejandra et al . Biopsia de ganglio centinela en cáncer de mama después de neoadyuvancia en una población latinoamericana. rev.colomb.cancerol. [Internet]. 2015 Jan; 19(1): 3-9. Available from:http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S01239-0152015000100002&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rccan.2014.10.002>.
20. Martin RCG, Chagpar A, Scoggins CR, Edwards MJ, Hagendoorn L, Stromberg AJ et al. Clinicopathologic factors associated with false-negative sentinel lymph-node biopsy in breast cancer. Annals of Surgery. 2005 Jun 1;241(6):1005-1015. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000165200.32722.02>
21. Maita Cruz, Yuri, Garcés Castre, Milko, Dunstan Yataco, Jorge, Doimi García, Franco, Valoración de la Impronta Transoperatoria en la Evaluación del Ganglio Centinela en Mujeres con Cáncer de Mama en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), Lima-Perú. Horizonte Médico [Internet]. 2013;13(1):6-10. Recuperado de: <http://portal.amelica.org/ameli/jatsRepo/371637128002>
22. NOM-041-SSA2-2002, Para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama. Diario Oficial, 17 septiembre 2003.

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

Título	Pregunta de investigación	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
Factores clínicos y patológicos asociados a falsos negativos en la impronta intraoperatoria de ganglios centinela en cáncer de mama Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 2016 a 2019	¿Cuál es la asociación entre los factores clínicos y patológicos con la tasa de falsos negativos de la impronta intraoperatoria de ganglio centinela en la población con cáncer de mama en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en los años 2016 a 2019?	<p>Objetivo general</p> <p>Determinar la asociación entre los factores clínicos y patológicos con la tasa de falsos negativos de la impronta intraoperatoria en la población con cáncer de mama del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en los años 2016 a 2019</p>	<p>Hipótesis de trabajo H₁</p> <p>La neoadyuvancia previa, el número de ganglios estudiados, el tamaño tumoral y el grado histológico están relacionados con una mayor tasa de falsos negativos en la impronta intraoperatoria de ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama en el INEN en los años 2016 y 2019.</p>	El presente es un estudio cuantitativo descriptivo correlacional, observacional, transversal, retrospectivo.	<p>Población de estudio</p> <p>Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama operadas en el INEN que tuvieron una impronta de ganglio centinela intraoperatoria durante 2016-2019</p>	Ficha de recolección de datos
		<p>Describir las características clínicas y patológicas de los pacientes que fueron sometidos al estudio intraoperatorio de ganglio centinela por cáncer de mama según edad.</p> <p>Determinar la sensibilidad, especificidad y valor predictivo de la impronta intraoperatoria de ganglio centinela en la población con cáncer de mama según edad.</p> <p>Establecer la sensibilidad y especificidad de la impronta intraoperatoria de ganglio centinela por cáncer de mama en las pacientes que fueron sometidas a terapia neoadyuvante según edad.</p>			<p>Se construirán tablas en el programa Excel y serán doblemente ingresados, para evitar error en los datos. Las variables cuantitativas serán trabajadas mediante medidas de tendencia central como media y mediana y medidas de dispersión.</p> <p>Un test de Chi cuadrado se utilizará para comparar las características de los grupos falsos negativos y los verdaderos negativos. Los datos continuos se describirán</p>	

		<p>Establecer la relación entre el grado histológico del carcinoma infiltrante de mama y la tasa de falsos negativos de la impronta intraoperatoria de ganglio centinela por cáncer mamario según edad.</p> <p>Establecer la relación entre el tipo histológico del carcinoma infiltrante de mama y la tasa de falsos negativos de la impronta intraoperatoria de ganglio centinela por cáncer de mama según edad.</p> <p>Establecer la relación entre el tamaño tumoral y la tasa de falsos negativos de la impronta intraoperatoria de ganglio centinela por cáncer de mama según edad.</p> <p>Establecer la relación entre el número de ganglios evaluados y la tasa de falsos negativos de la impronta intraoperatoria de ganglio centinela por cáncer de mama según edad.</p>			<p>con la media \pm desviación estándar (SD) y medianas y se compararán mediante la prueba de T student. Los valores menores de p 0,05 se considerarán estadísticamente significativos. Para determinar los factores de riesgo se determinará mediante el Odds Ratio.</p> <p>El programa Utilizado para el análisis será STATA 12.0.</p>	
--	--	--	--	--	---	--

2. Instrumento de recolección de datos

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

N.º	Nombres y apellidos	Historia clínica	Características del cáncer de mama					
			Tipo histológico	Tipo molecular	Tamaño tumoral	Ubicación	Adenopatías	Lateralidad

Ganglio centinela	Número de ganglio	Tamaño	Resultado de congelación	Resultado de parafina