



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

RECURRENCIA LOCORREGIONAL EN GANGLIO CENTINELA
POSITIVO PARA MICROMETÁSTASIS Y CÁNCER DE MAMA
TEMPRANO O DISECCIÓN RADICAL DE AXILA
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

2014-2019

PRESENTADO POR
LUIS HERMES AGUILAR VILLENA

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA

ASESOR
MTRA. ROSA ANGÉLICA GARCÍA LARA

LIMA – PERÚ

2021



Reconocimiento

CC BY

El autor permite a otros distribuir, mezclar, ajustar y construir a partir de esta obra, incluso con fines comerciales, siempre que sea reconocida la autoría de la creación original.

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO**

**RECURRENCIA LOCORREGIONAL EN GANGLIO CENTINELA
POSITIVO PARA MICROMETÁSTASIS Y CÁNCER DE MAMA
TEMPRANO O DISECCIÓN RADICAL DE AXILA
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
2014-2019**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

**PARA OPTAR
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA**

**PRESENTADO POR
LUIS HERMES AGUILAR VILLENA**

**ASESOR
MTRA. ROSA ANGÉLICA GARCÍA LARA**

LIMA, PERÚ

2021

ÍNDICE

	Págs.
Portada	i
Índice	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	
1.1 Descripción de la situación problemática	3
1.2 Formulación del problema	5
1.3 Objetivos	6
1.3.1 General	
1.3.2 Específicos	
1.4 Justificación	6
1.4.1 Importancia	
1.4.2 Viabilidad	
1.5 Limitaciones	7
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	
2.1 Antecedentes	7
2.2 Bases teóricas	10
2.3 Definición de términos básicos	13
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	
3.1 Hipótesis	14
3.2 Variables y su definición operacional	14
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	
4.1 Tipos y diseño	15
4.2 Diseño muestral	15
4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos	16
4.4 Procesamiento y análisis de datos	17
4.5 Aspectos éticos	17
CRONOGRAMA	18
PRESUPUESTO	19
FUENTES DE INFORMACIÓN	20
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumentos de recolección de datos	

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la situación problemática

En el pasado, se creía que el manejo quirúrgico radical en el cáncer de mama era la mejor opción para tratar de erradicar la enfermedad, teniendo alta tasa de morbilidad a corto y largo plazo. Además, no se contaba con evidencia científica sobre la seguridad en cirugía conservadora, adecuados métodos de tamizaje para el diagnóstico temprano, y tratamiento adyuvante (1).

A lo largo de la historia del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama, y dentro de él la linfadenectomía axilar fundamentalmente, aunque también otras linfadenectomías, como la mamaria interna, han supuesto uno de los mayores pilares y, así como la tendencia en la mama ha sido cada vez más conservadora, en lo referente a la axila se está utilizando el mismo procedimiento, es decir, realizar cada vez más linfadenectomías selectivas y más conservadoras (2).

La idea de que el cáncer de mama es un proceso local ha ido cambiando y, así, hacia 1894 Halsted consideró el cáncer de mama como una enfermedad locorregional y, por tanto, la cirugía radical incluyendo la linfadenectomía axilar era el tratamiento quirúrgico más indicado para esta afección (3).

Esta idea de que el cáncer de mama es una enfermedad locorregional ha seguido evolucionando y desde hace sólo unas décadas, Fisher propone el concepto de cáncer de mama como una enfermedad sistémica en la mayoría de los casos, cambiando la idea de Halsted de cirugía radical hacia una cirugía cada vez más conservadora que, asociada a la radioterapia y quimioterapia es considerada como el tratamiento quirúrgico más apropiado. Sin embargo, Fisher sigue considerando muy importante el estado de los ganglios axilares de cara al pronóstico y al empleo de otros tratamientos complementarios a la cirugía (4).

Actualmente, a nivel mundial, el manejo del cáncer de mama ha evolucionado significativamente, con la tendencia a ser menos agresivo, por lo tanto, con menor morbilidad. Las complicaciones más frecuentes son el linfedema, lesión nerviosa y disfunción motora del hombro (5).

La cirugía conservadora de mama se ha vuelto una opción más tentativa respecto al manejo radical en la cirugía del cáncer de mama; identificando a la población candidata idónea, es posible disminuir drásticamente los efectos indeseables de cirugía radical. Así mismo, existen estudios donde se demuestra que no hay diferencia significativa entre disección radical axilar o no, en pacientes seleccionados, con ganglio centinela positivo (6).

El concepto de ganglio centinela está basado en la hipótesis de que el drenaje linfático de los tumores malignos sigue un patrón ordenado y predecible hacia la zona ganglionar, como consecuencia, cuando la diseminación tumoral ocurre por vía linfática, el ganglio que en primer lugar recibe la linfa será el primero en contener células neoplásicas, a su vez, de este ganglio las células partirán a los demás ganglios de la zona ganglionar.

En teoría, el estado histológico de este primer ganglio centinela predice el estado histológico de los demás; en otras palabras, si el GC tiene metástasis es posible que los demás ganglios tengan metástasis, si el GC es negativo a metástasis los demás no serán metastásicos, de tal manera que si tenemos la capacidad de identificar al GC podemos estadificar oncológicamente una zona ganglionar sin necesidad de disecar todos los ganglios linfáticos. Este concepto fue aplicado inicialmente en pacientes con melanoma cutáneo, y subsecuentemente en pacientes con cáncer de mama, vías aerodigestivas superiores y pene, actualmente se considera que es una alternativa de estadificación en algunos pacientes con cáncer de piel no melanoma, de cérvix uterino, de vulva, gástrico y colon, sin embargo, en estas últimas neoplasias la evidencia existente sobre su utilidad práctica aún no es suficiente (7).

Para asegurarse de que las mujeres reciban una cirugía de ganglios linfáticos apropiada, la Sociedad Americana de Oncología Clínica publicó pautas sobre la biopsia del ganglio linfático centinela para mujeres diagnosticadas con cáncer de mama en estadio temprano. Según esas pautas, la biopsia del ganglio linfático centinela debería ofrecerse en las siguientes circunstancias: La mujer ha sido diagnosticada con un cáncer de mama que presenta más de un tumor, y todos los tumores se han formado de manera independiente (los médicos les

denominan tumores multicéntricos). Esos tipos de cáncer de mama son poco comunes. La mujer tiene un carcinoma ductal in situ (CDIS) que ha sido tratado con una mastectomía. La mujer ha tenido una cirugía de cáncer de mama o una cirugía de ganglios linfáticos axilares. La mujer ya ha sido tratada con quimioterapia o con otro tratamiento sistémico (el tratamiento realizado antes de la cirugía es denominado tratamiento neoadyuvante) (8).

La biopsia del ganglio centinela no deberían ofrecerse en las siguientes circunstancias: El tumor mide 5 cm o más, o bien es un cáncer avanzado localizado (el cáncer se ha propagado extensivamente en la mama o hacia los ganglios linfáticos cercanos) (8).

El manejo quirúrgico de la axila en cáncer de mama basado en el paradigma de la necesidad de remoción completa de cualquier grado de enfermedad residual a ese nivel ha evolucionado de manera significativa y constante durante las últimas décadas.

En el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en Lima, en base al presente estudio y su validación en la población nacional, se estarán tomando nuevas conductas terapéuticas de acuerdo a nuevos estándares internacionales, gracias a propia evidencia científica, decidir acerca de la realización o no de la disección radical de axila en pacientes con ganglio centinela positivo para micrometástasis. Este trabajo dará la pauta para hallar el riesgo de recurrencia locorregional en base a realizar o no el procedimiento propuesto.

1.2 Formulación del problema

¿Cuál es la recurrencia locorregional en pacientes con ganglio centinela positivo para micrometástasis y cáncer de mama temprano sometidos a biopsia de ganglio centinela o disección radical de axila en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 2014-2019?

1.3 Objetivos

1.3.1. General

Identificar retrospectivamente la necesidad de disección radical de axila en pacientes con cáncer temprano que tuvieron cirugía de mama y ganglio centinela positivo para micrometástasis en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 2014-2019.

1.3.2. Específicos

Identificar la necesidad de disección radical de axila en pacientes con cáncer temprano que tuvieron cirugía de mama y ganglio centinela positivo para macrometástasis.

Identificar la necesidad de disección radical de axila en pacientes con cáncer temprano que tuvieron cirugía de mama y ganglio centinela positivo para micrometástasis.

Identificar la recidiva locorregional en pacientes tratados con linfadenectomía axilar y sin linfadenectomía axilar.

Comparar el resultado con nuevos estándares internacionales sobre los criterios para disección radical de axila en pacientes con ganglio centinela positivo para micrometástasis.

1.4 Justificación

1.4.1 Importancia

Con los resultados del presente estudio el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas podrá convalidar en la población nacional un algoritmo de manejo que nos permitirá decidir sobre el manejo de los pacientes hacia una cirugía de menor comorbilidad, y a la institución a reducir costos respecto a lo que esto conlleva.

Además, permitirá generar un estándar de manejo que se aplicará como base

para otras instituciones que prestan atención oncológica a nivel nacional.

1.4.2 Viabilidad

El presente estudio es viable, ya que la institución ya autorizó la ejecución del presente proyecto, así mismo les permitirá tener una opción terapéutica más acertada que se viene imponiendo como estándar en el mundo.

Además, el presente estudio es factible ya que se cuenta con el recurso humano, tecnológico y económico para su ejecución, así mismo eliminará gastos de procedimientos innecesarios en pacientes seleccionados, disminuyendo así el costo total de tratamiento de la enfermedad por paciente.

1.5 Limitaciones

Los nuevos conceptos y pautas de tratamiento que serán definidas en este trabajo, y que se sustentan en guías de manejo internacional, son siempre difíciles de ser aceptadas y ejecutadas por el personal de salud, ya que los protocolos de manejo nacionales no están en constante actualización.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

El concepto de GC es básicamente anatómico y fisiológico. En 1653, Bartholin describe la anatomía linfática y más tarde, en el siglo XIX, Virchow sugiere que los ganglios linfáticos funcionan como un filtro, lo que se refuerza posteriormente con las observaciones realizadas por Halsted, en 1886, cuando informa la técnica de la mastectomía radical en monobloque, tratando de controlar lo que se consideraba una enfermedad locorregional (2).

Sus preceptos perduran cerca de 75 años, hasta mediados del siglo pasado, cuando Bernard Fisher desafía estas ideas y demuestra que el cáncer de mama es una enfermedad sistémica y que el compromiso de los ganglios representa tan sólo el potencial de compromiso sistémico de la misma enfermedad (3).

Gould et al., en 1951, ejecutó el análisis intraoperatorio de un ganglio linfático durante una parotidectomía, que resultó comprometido por el tumor, lo que lo condujo a practicar vaciamiento radical de cuello. Lo anterior se podría considerar como el primer caso de GC, aunque el concepto como tal no se había comprendido (4).

Cabañas R, urólogo paraguayo, en 1977, describió el drenaje linfático del pene a través de estudios de linfografía, con el fin de orientar la linfadenectomía radical en el tratamiento del cáncer de este órgano. Más adelante (5).

Kett y Christensen, en 1977, reportaron el drenaje axilar en lesiones mamarias y Haagensen estudia la ruta de las metástasis en el cáncer de mama (9).

Morton, en 1992, desarrolló el concepto de drenaje linfático del melanoma desde 1977 y fue su grupo de trabajo en el John Wayne Cancer Institute el que, en 1992, describe la utilización de la biopsia de ganglio centinela (BGC) en el manejo de esta enfermedad. Insiste en la importancia de encontrar el punto de entrada del conducto linfático al GC para orientar al patólogo sobre el lugar donde más posiblemente se detecten las micrometástasis. El concepto del BGC

admite que existe un orden anatómico en el drenaje linfático y que sirve como filtro efectivo de células metastásicas. Morton introdujo la aplicación del colorante (azul de isosulfán) para la detección de este ganglio. Su primer trabajo se presentó en la Segunda Conferencia Internacional sobre Melanoma de la WHO (Organización Mundial de la Salud) en 1989, pero la respectiva publicación se llevó a cabo sólo tres años más tarde, en 1992.

Giuliano A, en el John Wayne Cancer Institute en Santa Mónica, California, inició en 1991 los trabajos de detección de BGC en carcinoma de seno, para lo cual también empleó el azul de isosulfán (10).

Veronesi U et al., en 2002, realizaron un estudio aleatorio prospectivo donde compararon la eficacia de la mastectomía radical de Halsted versus la cirugía conservadora (cuadrantectomía) desde 1973 hasta 1980, fueron incluidas 701 paciente con cáncer de mama con un diámetro de 2cm, aleatorizando a recibir Mastectomía radical (349) o cirugía conservadora asociado a radioterapia (352); luego de 1976 las pacientes con metástasis ganglionar axilar recibieron quimioterapia (ciclofosfamida, metotrexate y fluorouracil). En el grupo de cirugía conservadora 30 recidivaron, comparado con 8 pacientes del grupo de mastectomía (<0.001), luego de 20 años. Incidencia cruda acumulativa de 8.8% vs. 2.3%, respectivamente. El índice de muerte por cáncer de mama fue 26.1% vs. 24.3%, respectivamente (11).

Fisher B et al., en 2002, publicó un estudio aleatorio prospectivo, en el cual valoraron si la tumorectomía con o sin radioterapia fue tan efectiva como la mastectomía total en el tratamiento para el cáncer de mama invasivo en estadios clínicos I y II (tamaño menor o igual a 4 cm, con o sin ganglios axilares positivos), desde 1976 hasta 1984. Fueron un total de 1851 mujeres. Durante un periodo de seguimiento de 20 años, la incidencia acumulativa de recurrencia tumoral ipsilateral fue de 14.3% para el brazo de tumorectomía seguido de radioterapia, comparado con 39.2% quienes fueron sometidas a tumorectomía sin radioterapia. La supervivencia libre de enfermedad fue de 49+-2% para el grupo de mastectomía, 45+-2% quienes fueron tratadas con tumorectomía sola y 46+-2%, quienes se sometieron a tumorectomía seguida de radioterapia; por lo cual

no hubo diferencia significativa entre los tres grupos (hazard ratio, 0.89; 95% de intervalo de confidencialidad, 0.75 - 1.04; P=0.15) (12).

Hector D et al., en 2012, reportó un estudio analítico retrospectivo para evaluar el riesgo de recurrencia local (RL) en la cirugía conservadora mamaria: El problema de los márgenes. Su universo estuvo constituido por 830 pacientes operadas, de las cuales recidivaron 87 (10.5%), con un tiempo medio de aparición de 71.9 meses y un seguimiento promedio de 71.9 meses. El riesgo anual de RL fue de 1.29%. Presentaron RL el 15.7% de las pacientes con márgenes de resección a 5mm y el 7.4% de las pacientes con márgenes a 6 mm. La supervivencia global a cinco años de las pacientes con RL fue 95.2%, a diez años 86.1 % y a quince años 78.4% (13).

Casadevall I et al., en 2007, desarrolló un estudio retrospectivo y descriptivo de un grupo de pacientes con cáncer primario de mama, en etapas I y II. Los datos se extrajeron de las historias clínicas y de encuestas. De las 181 pacientes mujeres tratadas se realizó mastectomía radical modificada a 58 pacientes y a 123, cirugía conservadora. Entre las cirugías conservadoras se practicó cuadrantectomía a 101 pacientes, y tumorectomía a 22. En la incidencia de la correlación clínica y posquirúrgica comprobamos que la etapa II prevaleció sobre la I, y que esta última disminuyó al esclarecer por los datos posquirúrgicos: 42 pacientes (23.2 %) fueron de la etapa I y 139 (76.8 %) de la etapa II. Se observó mayor número de recaídas locorregionales en la cirugía conservadora, con 17 pacientes (10,4 %), 10 de las cuales tenían tumorectomía y 7 cuadrantectomía. En la mastectomía radical modificada tipo Madden predominaron las recaídas a distancia en hueso y pulmón (17 casos; 29.3 %) (14).

2.2 Bases teóricas

ACOSOG Z0011

En dicho estudio, 813 pacientes con tumores T1-2, con axila clínicamente negativa, que fueron sometidas a cirugía conservadora con plan de irradiación del volumen mamario y presentaron hasta 2 ganglios centinelas positivos, sin

extensión extracapsular, fueron aleatorizadas a la versus no linfadenectomía axilar. Los resultados entre las dos ramas, en un seguimiento a 6,3 años, fueron equivalentes para: recaída axilar –0.5% versus 0.9%–; recaída mamaria –3.6% versus 1.9%; sobrevida libre de enfermedad (sle) –82.2% versus 83.8%– y sobrevida global (sg): –91.9% versus 92.5%–.

En la más reciente reunión de ASCO (junio de 2016), se presentó una actualización con un seguimiento a 10 años sin diferencia estadísticamente significativa en recurrencia local ($p=0.11$) o regional ($p=0.45$); se registraron sólo 2 recurrencias ganglionares en el grupo de la y 5 en el de ganglio centinela; la sobrevida sin recaída locorregional a 10 años fue de 93.2% para la versus 94.1% para ganglio centinela solo ($p=0.36$); la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad e a 10 años fueron de 83.6% y 78.3% versus 86.3% y 80.3%, respectivamente ($p=0.40$ y $p=0.30$) (15-16).

De esta manera, los nuevos resultados a largo plazo apoyan la conclusión inicial del trabajo: la realización de BGC permite obtener resultados no inferiores en la población estudiada.

La Sociedad Americana de Cirujanos de Mama (ASBRS), (17) desde 2011, considera la posibilidad de evitar la la en pacientes seleccionados con ganglio centinela positivo. En la misma línea, la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) (18) y la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (19) en sus guías actuales recomiendan no realizarla, si se cumple la totalidad de los siguientes criterios: cáncer de mama primario T1-2, tratado con cirugía conservadora, seguida de radioterapia del volumen mamario y con hasta 2 ganglio centinela positivos.

La conducta convencional frente a un ganglio centinela positivo fue siempre la linfadenectomía axilar, hasta que la presentación de las conclusiones del ACOSOG Z0011 (20), a fines de 2010, reforzadas luego por los resultados preliminares del IBCSG 23-01 (21) llevaron a omitir la linfadenectomía axilar en pacientes con micrometástasis en el ganglio centinela. La controversia no ha

cesado, generando más trabajos científicos y modificaciones en la conducta sobre la axila.

El tratamiento quirúrgico del cáncer de mama implica la extirpación del tumor de mama y la extirpación quirúrgica de los ganglios linfáticos axilares. El estado de los ganglios linfáticos tiene valor pronóstico para estimar la probabilidad de recaída del cáncer de mama después de la terapia adyuvante (22-23).

Esta evaluación diagnóstica se puede realizar mediante la extracción selectiva de los ganglios linfáticos centinela o una linfadenectomía axilar. Sin embargo, durante la última década, el enfoque de la evaluación de riesgos para las recomendaciones de tratamiento individual de los pacientes se ha desplazado hacia la biología del tumor como el marcador pronóstico más relevante (24). En consecuencia, la importancia del estado de los ganglios linfáticos ha disminuido (25).

Durante varias décadas, la linfadenectomía axilar fue el procedimiento estándar para evaluar el estado ganglionar patológico. Desde el comienzo del nuevo milenio, el grado de cirugía radical en la axila se ha reducido mediante la implementación de la estadificación axilar mediante biopsia de ganglio centinela, que se ha convertido en el estándar de atención para pacientes con cáncer de mama clínicamente con ganglios negativos (26).

Sin embargo, para los pacientes con una biopsia de ganglio centinela positiva, todavía se recomienda la finalización de la linfadenectomía axilar. La parestesia, el dolor y la neuropatía motora son más frecuentes en pacientes sometidos a linfadenectomía axilar que biopsia de ganglio centinela. El 20% de los pacientes sometidos a linfadenectomía axilar se presenta con linfedema con inflamación del brazo y restricción del movimiento que causa una disminución sustancial de la calidad de vida, en comparación con <5% después de la biopsia de ganglio centinela (27).

En 2010, los resultados del ensayo Z0011 del Colegio Americano de Cirujanos (ACOSOG, por sus siglas en inglés) cuestionaron el concepto de linfadenectomía axilar complementaria (28).

Este ensayo aleatorizado, prospectivo, multicéntrico, investigó el impacto de omitir la linfadenectomía axilar complementaria en pacientes con ganglios negativos clínicamente, con tumores T1 / 2 y 1 o 2 ganglios positivos que se habían sometido a un tratamiento de conservación de la mama seguido de radiación de la mama afectada y terapia sistémica según las pautas. En el ensayo ACOSOG Z0011, la disección de ganglio centinela dio como resultado un control locorregional equivalente, supervivencia libre de enfermedad y tasas de supervivencia en general en comparación con las observadas después de la linfadenectomía axilar complementaria (29-30). Estos resultados llevaron a una amplia discusión y reevaluación del manejo quirúrgico del cáncer de mama en pacientes con SLN afectados por tumores.

Tradicionalmente, la linfadenectomía axilar complementaria se realizó no solo para evaluar el número de ganglios linfáticos afectados por el tumor para la selección de la terapia sistémica y la radioterapia, sino también con el objetivo de mejorar el pronóstico, basándose en la suposición de que la extirpación de los ganglios linfáticos afectados reduce la carga tumoral. Los resultados del ensayo ACOSOG Z0011 desafiaron este concepto. Sin embargo, el ensayo ACOSOG Z0011 ha sido criticado por su bajo poder estadístico porque el reclutamiento lento llevó a la terminación prematura del estudio. Además, solo los pacientes de bajo riesgo fueron elegibles, lo que puede haber influido en los resultados de supervivencia. Por lo tanto, se ha cuestionado la aplicabilidad de estos resultados a una cohorte típica de cáncer de mama y la implementación general de los resultados del ensayo en la práctica clínica (31-32).

La biopsia de ganglio linfático centinela fue pionera en la estadificación del melanoma en 1994 (33). Poco después, Giuliano et al. (34) demostró la viabilidad de biopsia de ganglio centinela para el cáncer de mama. Durante las siguientes dos décadas, la biopsia de ganglio centinela ha sido validado por varios ensayos y se ha convertido en el nuevo estándar de atención para pacientes con cáncer

de mama invasivo clínicamente con ganglios negativos. Dado que la biopsia de ganglio centinela es positivo en aproximadamente el 30% de los pacientes que se someten a un tratamiento quirúrgico para el cáncer de mama clínicamente negativo, el 70% de las mujeres ahora pueden evitar la cirugía radical en forma de linfadenectomía axilar, que se sabe que están asociados con una mayor incidencia de morbilidad, hospitalización más prolongada y deterioro de la calidad de vida (35).

La técnica de biopsia de ganglio centinela óptima utiliza un trazador de isótopo radioactivo además de un tinte azul y cuando se usan ambas modalidades y el procedimiento lo realiza un cirujano experimentado, se ha informado que es altamente preciso (36). Se observó en estudios iniciales que no había ninguna ventaja identificable del mapeo de la linfocintigrafía, incluso para los cirujanos que estaban aprendiendo las técnicas. Se ha demostrado que el análisis intraoperatorio de la sección congelada del ganglio centinela es preciso para la evaluación de la enfermedad metastásica con alta sensibilidad y excelente especificidad (37-38).

2.3 Definición de términos básicos

Disección radical de axila o linfadenectomía axilar: Procedimiento quirúrgico que involucra la exéresis de los grupos ganglionares axilares 1 y 2 .

Biopsia de ganglio centinela: Identificación y resección bajo método combinado de azul patente y tecnecio 99 de los ganglios centinela, estos pueden ser 1 o varios.

Estudio anatomopatológico intraoperatorio: Los ganglios centinelas resecados son enviados al servicio de Patología para su estudio inmediato, posterior a informe de resultado se toma decisión de realizar o no disección radical de axila.

Micrometástasis: volumen mayor a 200 células o 0,2 mm pero ≤ 2 mm; y como células tumorales aisladas (itc) a la carga tumoral ≤ 200 células o ≤ 2 mm.

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Hipótesis

Si la biopsia de ganglio centinela con micrometástasis tiene la misma o menor tasa de recurrencia locorregional en pacientes cáncer de mama temprano que se sometieron a disección radical de axila en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 2014-2019, entonces se podría evitar la disección radical de axila.

3.2 Variables y su operacionalización

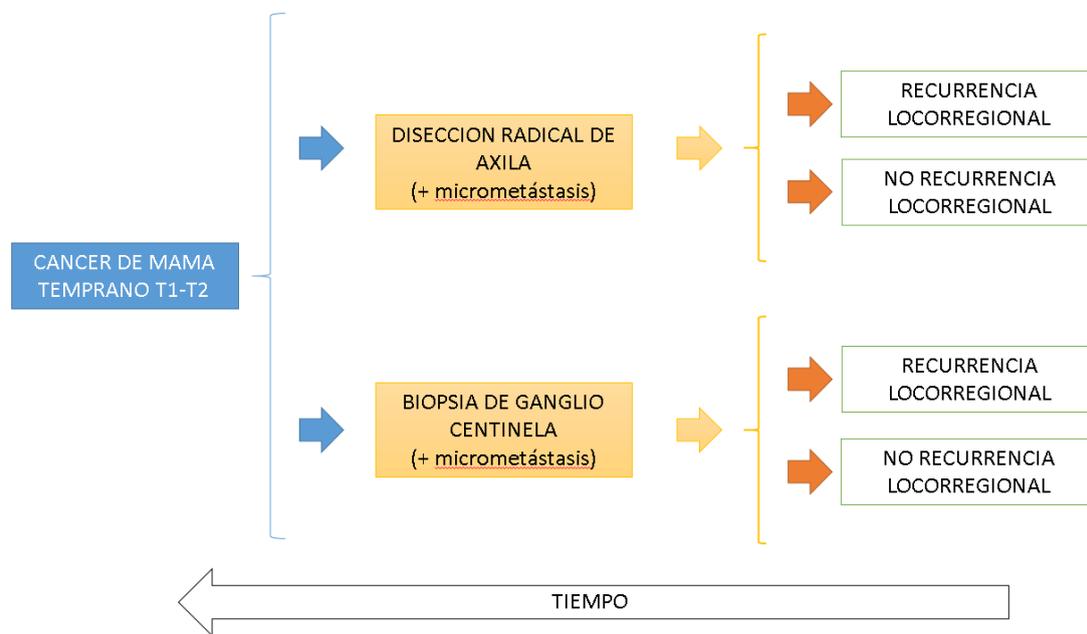
VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO POR SU NATURALEZA	INDICADOR	ESCALA DE MEDICIÓN	CATEGORÍAS Y SUS VALORES	MEDIO DE VERIFICACIÓN
Cáncer de mama temprano	Estadios clínicos iniciales I y II	Cualitativa	TNM	Ordinal	T1: tumor <= 20 mm T2: tumor > 20mm pero <=50mm	Anatomía patológica
Recurrencia locorregional	Lesión neoforativa luego de 6 meses postratamiento	Cualitativa	Estudios imagenológicos	Nominal	Sí No	Ecografía mamografía Tomografía
Biopsia de ganglio centinela	Estudio in situ por congelación de pieza operatoria	Cualitativa	p TNM	Ordinal	N0, N1, N2, N3, NX	Anatomía patológica

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Tipos y diseño

Tipo de estudio: Investigación aplicada.

Diseño de estudio: Cohorte retrospectivo.



4.2 Diseño muestral

Población universo

Todos los pacientes con cáncer de mama que se atienden en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas entre los años 2014 y 2019.

Población de estudio

Todas las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama estadio temprano (estadios I-II) tratadas con cirugía y biopsia de ganglio centinela positivo para micrometástasis.

Tamaño de la muestra

Se trabajará con toda la población de estudio (n=450).

Muestreo

Revisión de historias clínicas de los pacientes con cáncer de mama estadio temprano operadas (estadios I-II) de forma continua.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

Cohorte expuesta

Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama estadios tempranos I-II, tratados con cirugía más linfadenectomía axilar positiva para micrometástasis, atendidos en el servicio de Cirugía de Mamas y Tumores Blandos del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas entre los años 2014 y 2019.

Cohorte no expuesta

Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama estadios tempranos I-II, tratados con cirugía más biopsia de ganglio centinela positiva para micrometástasis, atendidos en el servicio de Cirugía de Mamas y Tumores Blandos del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas entre los años 2014 y 2019.

Criterios de exclusión para ambos grupos

Pacientes cuya historia clínica contenga datos incompletos para el seguimiento del estudio, pacientes operados o que hayan iniciado tratamiento en otra institución, pacientes con tratamiento neoadyuvante y pacientes en estadio clínico avanzado III y IV.

4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos

Se reclutarán las historias clínicas en físico desde el archivo de historias clínicas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, de pacientes con cáncer de mama estadio temprano I-II operados en el servicio.

Posteriormente, se procederá a sacar las historias clínicas del archivo para revisarlas y tener acceso a la historia clínica donde se encontrarán registrados los datos necesarios para la realización del estudio.

Los datos serán consignados a una ficha de recolección de datos que se confeccionó para efectos de este estudio (ver anexo 2).

Instrumentos de recolección y medición de variables

El instrumento de recolección de datos será la ficha de registro de datos, se utilizarán las instalaciones de trabajo del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, y será llevado a cabo por personal médico.

La ficha de recolección de datos ha sido elaborada por el investigador.

4.4 Procesamiento y análisis de datos

Todos los datos serán consignados en una base creada en el programa estadístico SPSS V.25 para su procesamiento.

Estadística descriptiva: Los resultados serán presentados en tablas de doble entrada para las variables cuantitativas.

Estadística analítica: Se calculará la media con su correspondiente desviación estándar. Así mismo, se aplicaría la prueba chi cuadrado para diferenciación de proporciones. Si $p < 0.05$ la diferencia será significativa.

4.5 Aspectos éticos

De acuerdo con los principios establecidos en el Reporte de Belmont consideramos que nuestra investigación cumplirá lo recomendado según el numeral 1 en relación al respeto a las personas, por ello nuestra población debe ser tratada como agentes autónomos; además, todas las personas cuya autonomía está disminuida tienen derecho a ser protegidas.

Según el Código de Ética y Deontología del Colegio Médico del Perú ubicado en el capítulo VI de investigación, artículo 42. Todo médico que investiga debe hacerlo respetando la normativa internacional y nacional que regula la investigación con seres humanos.

CRONOGRAMA

Pasos	2021-2022											
	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul
Redacción final del proyecto de investigación	X											
Aprobación del proyecto de investigación		X	X									
Recolección de datos				X	X							
Procesamiento y análisis de datos						X						
Elaboración del informe							X	X				
Correcciones del trabajo de investigación									X	X		
Aprobación del trabajo de investigación											X	
Publicación del artículo científico												X

PRESUPUESTO

Para la realización del presente trabajo de investigación, será necesaria la implementación de los siguientes recursos:

Concepto	Monto estimado (soles)
Material de escritorio	300.00
Adquisición de software	800.00
Internet	200.00
Impresiones	300.00
Logística	300.00
Traslados	1000.00
TOTAL	2900.00

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Sheik F, Pockaj B. Márgenes positivos después de terapia conservadora del cáncer de mama. *Am J Surg*. 2011;200(3):281-5.
2. Barrios Lugo GR. De Halsted a nuestros días. Evolución histórica del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama. *Revista de la Sociedad Venezolana de Historia de la Medicina*. 2008;57(1-2):59-63. Sabel M. *Essential of Breast Surgery*. 1st. ed. Madrid: Mosby Elsevier; 2009.
3. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, Foshag LJ and Cochran AJ: Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 127(4): 392-399, 1992.
4. Patani N and Mokbel K: The clinical significance of sentinel lymph node micrometastasis in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 114(3): 393-402, 2009.
5. Salhab M, Patani N and Mokbel K: Sentinel lymph node micrometastasis in human breast cancer: An update. *Surg Oncol* 20(4): e195-e206, 2011.
6. Patani N and Mokbel K: Clinical significance of sentinel lymph node isolated tumour cells in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 127(2): 325-334, 2011.
7. Nice.org.uk: Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management | Guidance and guidelines | NICE. [online] Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng101/chapter/Recommendations#surgery-to-the-breast>, 2008.
8. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, Leitch AM, Saha S, Hunt KK, Morrow M and Ballman K: Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: The American College of Surgeons Oncology Group Z0011 Randomized Trial. *Ann Surg* 252(3): 426-432, 2010.
9. Donker M, van Tienhoven GV, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJ, Mansel RE, Cataliotti L, Westenberg AH, Klinkenbijn JH, Orzalesi L, Bouma WH, van der Mijle HC, Nieuwenhuijzen GA, Veltkamp SC, Slaets L, Duez NJ, de Graaf PW, van Dalen T, Marinelli A, Rijna H, Snoj M, Bundred NJ, Merkus JW, Belkacemi Y, Petignat P, Schinagel DA, Coens C, Messina CG, Bogaerts J and Rutgers EJ: Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive

sentinel node in breast cancer (EORTC 10981- 22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 15(12): 1303-1310, 2014.

10. Lyman GH, Temin S, Edge SB, Newman LA, Turner RR, Weaver DL, Benson AB, Bosserman LD, Burstein HJ, Cody H, Hayman J, Perkins CL, Podoloff DA, Giuliano AE and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice: Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 32(13): 1365-1383, 2014.
11. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, Ollila DW, Hansen NM, Whitworth PW, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, Hunt KK and Morrow M: 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* 318(10): 918-926, 2017.
12. Koolen BB, Donker M, Straver ME, van der Noorda MEM, Rutgers EJT, Valdes Olmos RA and Vrancken Peeters MJTFD: Combined PET-CT and axillary lymph node marking with radioactive iodine seeds (MARI procedure) for tailored axillary treatment in node-positive breast cancer after neoadjuvant therapy. *Br J Surg* 104(9): 1188-1196, 2017.
13. Borgen P, Hill A. *Breast Diseases*. Ed. Landes Bioscience; 2000.
14. Harris J: *Diseases of the Breast*, 2nd ed. Lippincott W&W. Management of Recurrent Breast Cancer; 2010
15. Armando Giuliano, Linda McCall, Peter Beitsch et al. Locoregional Recurrence after Sentinel Lymph Node Dissection with or without Axillary Dissection in Patients with Sentinel Lymph Node Metastases: The American College of Surgeons Oncology Group Z0011 Randomized Trial. *Annals of Surgery*. 2010; 252: 426-433.
16. Giuliano Armando, Hunt Kelly, Ballman Karla V et al. Tenyear survival results of acosog Z0011: A randomized trial of axillary node dissection in women with clinical T1-2 N0 M0 breast cancer who have a positive sentinel node (Alliance). *J Clin Oncol* 2016; 34 (suppl; abstr 1007).
17. American Society of Breast Surgeons. Position Statement on Management of the Axilla In Patients with Invasive Breast. *Cancer* 2012.

18. Lyman, GH, Temin, S, Edge, SB et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1365-1383.
19. National Comprehensive Cancer Network. nccn Clinical Practice Guidelines in Oncology V.2, 2011.
20. Armando Giuliano, Linda McCall, Peter Beitsch et al. Locoregional Recurrence after Sentinel Lymph Node Dissection with or without Axillary Dissection in Patients with Sentinel Lymph Node Metastases: The American College of Surgeons Oncology Group Z0011 Randomized Trial. *Annals of Surgery*. 2010; 252: 426-433.
21. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S et al. ibcsq 23-01 randomized controlled trial comparing axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel node micrometastases. *The Lancet Oncology* 2013; 14 (4): 297-305.
22. Whelan TJ, Olivotto IA, Parulekar WR, Ackerman I, Chua BH, Nabid A et al (2015) Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 373(4):30716
23. Network NCC. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines). *Breast Cancer* 2019.
24. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S et al (2016) 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 375(8):717–729
25. Gluz O, Nitz UA, Christgen M, Kates RE, Shak S, Clemens M et al (2016) West German Study Group phase III PlanB trial: first prospective outcome data for the 21-gene recurrence score assay and concordance of prognostic markers by central and local pathology assessment. *J Clin Oncol* 34(20):2341–2349
26. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V et al (2003) A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 349(6):546–553
27. DiSipio T, Rye S, Newman B, Hayes S (2013) Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 14(6):500–515

28. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, Leitch AM et al (2010) Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg* 252(3):426–432; discussion 32–3
29. Giuliano AE, Ballman K, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P et al (2016) 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. *Ann Surg* 264(3):413–420
30. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR et al (2017) 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* 318(10):918–926
31. Guth U, Myrick ME, Viehl CT, Schmid SM, Obermann EC, Weber WP (2012) The post ACOSOG Z0011 era: does our new understanding of breast cancer really change clinical practice? *Eur J Surg Oncol* 38(8):645–650
32. Shah-Khan M, Boughey JC (2012) Evolution of axillary nodal staging in breast cancer: clinical implications of the ACOSOG Z0011 trial. *Cancer Control* 19(4):267–276
33. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, Foshag LJ and Cochran AJ: Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 127(4): 392-399, 1992.
34. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM and Morton DL: Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 220(3): 391-398; discussion 391-398, 1994.
35. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, Intra M, Veronesi P, Maisonneuve P, Gatti G, Mazzarol G, De Cicco C, Manfredi G and Fernandez JR: Sentinel-lymph-node biopsy as a staging procedure in breast cancer: Update of a randomised controlled study. *Lancet Oncol* 7(12): 983-990, 2006.
36. Posther KE, McCall LM, Blumencranz PW, Burak WE, Beitsch PD, Hansen NM, Morrow M, Wilke LG, Herndon JE, Hunt KK, and Giuliano AE: Sentinel

node skills verification and surgeon performance: Data from a multicenter clinical trial for early-stage breast cancer. *Ann Surg* 242(4): 593-599; discussion 593- 599, 2005.

37. Morrow M, Rademaker AW, Bethke KP, Talamonti MS, Dawes LG, Clauson J and Hansen N: Learning sentinel node biopsy: Results of a prospective randomized trial of two techniques. *Surgery* 126(4): 714-720; discussion 720-722, 1999.
38. Ali R, Hanly AM, Naughton P, Castineira CF, Landers R, Cahill RA and Watson RG: Intraoperative frozen section assessment of sentinel lymph nodes in the operative management of women with symptomatic breast cancer. *World J Surg Oncol* 6: 69, 2008.

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
<p>RECURRENCIA LOCORREGIONAL EN PACIENTES CON GANGLIO CENTINELA POSITIVO PARA MICROMETÁSTASIS Y CÁNCER DE MAMA TEMPRANO SOMETIDOS A BIOPSIA DE GANGLIO CENTINELA O DISECCIÓN RADICAL DE AXILA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 2014-2019</p>	<p>¿Cuál es la recurrencia locorregional en pacientes con ganglio centinela positivo para micrometástasis y cáncer de mama temprano sometidos a biopsia de ganglio centinela o disección radical de axila en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 2014-2019?</p>	<p>Objetivo General: Identificar retrospectivamente la necesidad de disección radical de axila en pacientes con cáncer temprano que tuvieron cirugía de mama y ganglio centinela positivo para micrometástasis.</p> <p>Objetivos Específicos: Identificar la necesidad de disección radical de axila en pacientes con cáncer temprano que tuvieron cirugía de mama y ganglio centinela positivo para macrometástasis.</p> <p>Identificar la necesidad de disección radical de axila en pacientes con cáncer temprano que tuvieron cirugía de mama y ganglio centinela positivo para micrometástasis.</p> <p>Identificar la recidiva locorregional en pacientes tratados con linfadenectomía axilar y sin linfadenectomía axilar.</p> <p>Comparar el resultado con nuevos estándares internacionales sobre los criterios para disección radical de axila en pacientes con ganglio centinela positivo para micrometástasis</p>	<p>Si la biopsia de ganglio centinela con micrometástasis tiene la misma o menor tasa de recurrencia locorregional en pacientes cáncer de mama temprano que se sometieron a disección radical de axila en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 2014-2019, entonces se podría evitar la disección radical de axila.</p>	<p>Tipo de Estudio: Investigación aplicada.</p> <p>Diseño de estudio: Cohorte retrospectivo.</p>	<p>Población de estudio Todas las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama estadio temprano (estadios I-II) tratadas con cirugía y biopsia de ganglio centinela positivo para micrometástasis. Todos los datos serán consignados en una base creada en el programa estadístico SPSS V.25 para su procesamiento.</p> <p>Estadística Descriptiva: Los resultados serán presentados en tablas de doble entrada para las variables cuantitativas.</p> <p>Estadística Analítica: Se calculará la media con su correspondiente desviación estándar. Así mismo, se aplicaría la prueba chi cuadrado para diferenciación de proporciones. Si $p < 0.05$ la diferencia será significativa.</p>	<p>Fichas de recolección de datos</p>

2. Instrumentos de recolección de datos

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

1. Edad y sexo:

2. Tipo histológico:

3. Clasificación molecular: marcar con una "X"

RECEPTOR DE ESTRÓGENO _____

RECEPTOR DE PROGESTERONA _____

HER-2 neu _____

KI 67 _____

4. Tamaño tumoral:

5. Número de ganglios comprometidos:

6. Estado de los márgenes:

7. Componente in situ: _____ ¿Si? Definir extensión: _____

8. Invasión linfática / vascular / perineural:

9. ¿Tuvo ampliación de márgenes?

10. Estadío clínico:

11. Tipo de cirugía:

12. Tratamiento adyuvante:

13. ¿Tuvo recurrencia local?: Sí _____ No _____ ¿Ipsilateral?: _____

14. ¿Tuvo recurrencia regional?:

15. ¿Tuvo recurrencia a distancia?:

16. Observaciones: