

**UNIVERSIDAD POPULAR AUTÓNOMA DEL ESTADO DE PUEBLA
CENTRO INTERDISCIPLINARIO DE POSGRADOS
INVESTIGACIÓN Y CONSULTORÍA**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
COORDINACIÓN DE UMAE
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
CENTRO MÉDICO NACIONAL
GRAL. DE DIV. MANUEL ÁVILA CAMACHO
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, PUEBLA**

TÍTULO DE LA TESIS

**“MAPEO LINFÁTICO Y TÉCNICA DE GANGLIO CENTINELA CON
COLORANTE AZUL PATENTE EN CÁNCER DE MAMA EN ETAPAS
TEMPRANAS I Y II”.**

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE SUB-ESPECIALISTA EN

CIRUGÍA ONCOLÓGICA

PRESENTA

Dr. Hugo Cruz Mancera

DIRECTORES DE TESIS

Dr. Amancio Gatica Pérez

Dr. Joaquín Bazán González

Dr. Rafael Ruiz Eng

Dra. Irma Beatriz González Merino

Número de registro nacional:

Puebla, Pue. 2014.



UPAEP – Secretaría General

Dirección General de Apoyos Académicos

Dirección del Centro de Recursos para el Aprendizaje y la Investigación.

Biblioteca Central - **Karol Wojtyla**

Tesis Digitales Restricciones de uso:

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de textos, imágenes, gráficas, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente de donde la obtuvo mencionando el autor o autores involucrados en el documento.

Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE LA TESIS

Los Doctores Amancio Gatica Pérez, Joaquín Bazán González, Rafael Ruiz Eng y Dra. Irma Beatriz González Merino directores de la tesis titulada: **"Mapeo linfático y técnica de ganglio centinela con colorante azul patente en Cáncer de mama en etapas tempranas I y II "**, del doctor Hugo Cruz Mancera, hacemos constar que hemos revisado el contenido científico y la estructura metodológica, por lo que autorizamos su impresión.

ATENTAMENTE

Puebla Pue. a 11 de Febrero del 2014.

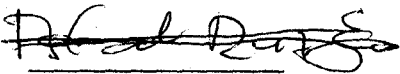
DIRECTORES DE LA TESIS



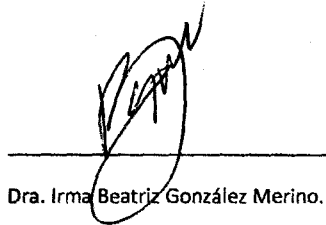
Dr. Amancio Gatica Pérez



Dr. Joaquín Bazán González



Dr. Rafael Ruiz Eng



Dra. Irma Beatriz González Merino.

AGRADECIMIENTOS

A ti Señor por concederme la oportunidad de llegar a este punto de mi vida, el arte de ser Médico, hoy te ofrezco el logro de haber terminado esta hermosa y apasionante subespecialidad de Cirujano Oncólogo, la bendición tuya de permitir ser un instrumento tuyo para aliviar, acompañar ó curar al prójimo y ser feliz en el desarrollo de mi profesión, todo te lo debo a ti, hoy agradezco el logro de terminar Padre mío y te lo ofrezco infinitamente de todo corazón Señor.

A mi México sus instituciones públicas y privadas, su sistema educativo y de salud que me permiten hoy realizar un sueño de terminar Cirugía Oncológica, deseo corresponder con el servicio de mi profesión en la atención del pueblo Mexicano.

A mis padres por su cariño siempre incondicional, motor de mi fortaleza y empeño, por su ejemplo de vida, valores, carácter que fueron parte de mi formación, ustedes que me siguen acompañando en esta vida plena del ser Médico, Cirujano y hoy Oncólogo Quirúrgico, Padres míos orgullosos deben estar por sus 3 hijas e hijo que por ustedes son grandes seres humanos, gente de bien al servicio de México.

Al Instituto Mexicano del Seguro Social por darme la oportunidad de formar parte de una Institución con tan noble causa, forjándome en esta subespecialidad de Cirujano Oncólogo y por permitir ser partícipe de experiencias y retos con un gran crecimiento profesional por su personal médico y de enfermería, entre tantos más, no menos importantes que fueron por estos 3 años nuestra segunda familia.

A mis maestros por su noble labor. Gracias por guiarme y compartir sus conocimientos y experiencia, son y serán siempre en mi vida un ejemplo a seguir. Gracias por sus enseñanzas, gracias por sus consejos, por su paciencia y por ayudarme a formarme como Cirujano Oncólogo. Sin duda alguna me queda un gran reto, seguir sus pasos y en algún momento de mi vida tener la posibilidad de enseñar y guiar a las generaciones venideras con los conocimientos que Ustedes tan bondadosamente han compartido con nosotros sus alumnos.

A mis compañeros por su solidaridad, por todos los momentos difíciles que pasamos juntos, por los retos vencidos como equipo, por los logros obtenidos individuales y en conjunto, gracias por su apoyo y sobre todo por su gran amistad noble virtud que nos permitió seguir manteniendo el sentido de la vida "servir y ser feliz" a pesar de las adversidades aprendimos juntos a ver tesoros y oasis en tierra infértil. Esta ha sido una etapa maravillosa en nuestras vidas que de manera fraternal nos mantendrá unidos por siempre.

A las pacientes mexicanas atendidas con cáncer de mama, pilar de este trabajo, ustedes son la inspiración y razón de muchos Profesionales Mexicanos de la salud que estamos con el deseo de aplicar en nuestra gente el beneficio de lo desarrollado en la ciencia médica. Por su confianza, paciencia, en este camino y lucha conjunta para su sanación, dejando claro que sin ustedes este proyecto no hubiera sido posible.

ÍNDICE

1	ANTECEDENTES GENERALES	9
1.1	CANCER DE MAMA	9
1.1.1	HISTORIA	9
1.1.2	EPIDEMIOLOGIA Y FACTORES DE RIESGO	11
1.1.3	PATOLOGIA	14
1.1.4	EVALUACIÓN DE SOSPECHA DE ENFERMEDAD	19
1.1.5	DIAGNÓSTICO	20
1.1.6	EVALUACIÓN POST- DIAGNÓSTICO	22
1.1.7	ANATOMIA DE LA GLANDULA MAMARIA	28
1.1.8	SISTEMA LINFATICO MAMARIO Y GANGLIO CENTINELA	29
1.1.9	CAPILARES LINFÁTICOS	31
1.1.10	VASOS LINFÁTICOS	32
1.1.11	GANGLIOS LINFATICOS	33
1.1.12	LINFA	34
1.1.13	CIRCULACION LINFATICA	35
1.1.14	MAPEO LINFATICO Y GANGLIO CENTINELA	39
1.1.15	DEFINICIONES DE GANGLIO CENTINELA	42
1.1.16	SUSTANCIAS UTILIZADAS EN LA IDENTIFICACIÓN DEL GANGLIO CENTINELA. 44	
1.2	ANTECEDENTES ESPECÍFICOS	51
2	JUSTIFICACIÓN	54
3	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	54
4	PREGUNTA CIENTÍFICA	55
5	HIPÓTESIS	55
6	OBJETIVOS	55
6.1	OBJETIVO GENERAL	55
6.2	OBJETIVOS ESPECIFICOS	55
7	MATERIAL Y MÉTODOS	56
7.1	DISEÑO DEL ESTUDIO	56
7.1.1	TIPO DE ESTUDIO	56

7.1.2	CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO.....	56
7.2	UBICACIÓN ESPACIO-TEMPORAL.....	56
7.3	UNIVERSO DE TRABAJO.....	56
7.3.1	POBLACIÓN FUENTE.....	56
7.3.2	POBLACIÓN ELEGIBLE.....	56
7.4	CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	57
7.4.1	CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	57
7.4.2	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	57
7.4.3	CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	57
7.5	ESTRATEGIAS DE MUESTREO.....	57
7.6	TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	57
7.7	TIPO DE MUESTREO.....	57
7.8	VARIABLES.....	57
7.8.1	VARIABLES DEPENDIENTES.....	57
7.8.2	VARIABLES INDEPENDIENTES.....	58
7.9	DEFINICIÓN CONCEPTUAL.....	58
7.10	DEFINICIÓN OPERACIONAL.....	59
7.11	TABLAS DE VARIABLES.....	60
7.11.1	VARIABLES DEL ESTUDIO.....	60
7.11.2	VARIABLES POBLACIONALES (DEMOGRÁFICAS).....	61
7.11.3	VARIABLES COMPLEMENTARIAS (CONFUSORAS).....	62
7.12	MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.....	63
7.12.1	FUENTES DE INFORMACIÓN.....	63
7.12.2	INSTRUMENTO DE MEDICIÓN.....	63
7.12.3	VALIDEZ Y CONSISTENCIA.....	63
7.13	TÉCNICA Y PROCEDIMIENTOS.....	63
7.13.1	ESTRATEGIA DE TRABAJO.....	63
7.14	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	64
8	LOGÍSTICA.....	64
8.1	RECURSOS HUMANOS.....	64
8.2	RECURSOS MATERIALES.....	64
8.3	RECURSOS FINANCIEROS.....	64

8.4	CONSIDERACIONES ÉTICAS Y DE BIOSEGURIDAD.....	65
9	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	66
10	FLUJOGRAMA.....	67
11	RESULTADOS.....	68
11.1	ANÁLISIS DESCRIPTIVO.....	68
12	DISCUSIÓN.....	82
13	CONCLUSIONES.....	87
14	BIBLIOGRAFÍA.....	89
15	HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	91
16	NUMERO DE REGISTRO NACIONAL.....	93

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Representación gráfica del TNM en el cáncer de mama.....	16
Figura 2. Esquema de la mama, en el que se identifica la posición de los ganglios linfáticos en relación con la glándula mamaria y se ilustran las vías de drenaje linfático (indicadas por las flechas).	29
Figura 3. Esquema de los grupos mayores de ganglios linfáticos relacionados con el drenaje linfático de la mama.....	31
Figura 4. Esquema de un vaso linfático.....	32
Figura 5. Organos del sistema linfático.....	34
Figura 6. Linfadenectomía axilar.....	35
Figura 7. Fisiología linfática	36
Figura 8. Técnicas de inyección del radiofármaco: superficiales y profundas.....	40
Figura 9. Distribución en niveles axilares de BERG de localización de GC.....	72
Figura 10. Análisis de GC (+) y DRA (+).....	72
Figura 11. Bases para sensibilidad y especificidad del GC.....	73
Figura 12. Identificación del ganglio centinela: 22 pacientes	74
Figura 13. Identificación del ganglio centinela: 20 pacientes	75
Figura 14. Identificación del ganglio centinela: Pacientes sin identificar.....	75
Figura 15. Análisis estadístico: variables clínico patológicas	77
Figura 16. Variables clínico patológicas: número de GC's identificados.....	78
Figura 17. Distribución de los GC's	78
Figura 18. Distribución en niveles axilares de BERG de localización de GC.....	79
Figura 19. Resultados	80

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Definiciones del TNM en el cáncer de mama.	17
Tabla 2. Clasificación Anatomopatológica y metástasis a distancia.	18
Tabla 3. Agrupación por estadios.	19
Tabla 4. Guías de indicaciones de la BSGC en el cáncer de mama.....	51
Tabla 5. Trabajos de ganglio centinela en etapas tempranas I y II	54
Tabla 6. Variables del estudio.....	60
Tabla 7. Variables poblacionales (Demográficas).....	61
Tabla 8. Variables complementarias (Confusoras).....	62
Tabla 9. Cronograma de actividades.....	66
Tabla 10. Análisis descriptivo: Características clínicas de pacientes.....	69
Tabla 11. Pacientes con GC (+).	79
Tabla 12. Análisis de GC (+) y DRA (+).	80
Tabla 13. "TABLA DE BASES" para sensibilidad y especificidad del GC.	81

RESUMEN

TÍTULO: "Mapeo linfático y técnica de ganglio centinela con colorante azul patente en Cáncer de mama en etapas I y II."

AUTORES: Hugo Cruz-Mancera, Amancio Gatica-Pérez, Joaquín Bazán-González, Rafael Ruiz-Eng, Irma González-Merino

CORREO ELECTRÓNICO: oncoqx@me.com

INTRODUCCIÓN: La presencia o ausencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales es el estándar de oro diagnóstico y es fundamental para el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama. El ganglio centinela histopatológicamente positivo determina la pauta para la linfadenectomía axilar (con eso se puede prevenir morbilidades).

OBJETIVO: Realizar mapeo linfático axilar, identificación de ganglios centinelas, con la técnica de GC con azul patente en etapas I y II en cáncer de mama en el servicio de Oncología de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades de Puebla, del IMSS, durante el año 2011 al 2012

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó estudio prospectivo observacional descriptivo, transversal donde se incluyeron 22 pacientes en etapas tempranas de cáncer de mama, los cuales se les realizó la técnica de gc con colorante azul patente. En el servicio de Oncología de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades de Puebla, del IMSS, el periodo Octubre 2011 a Septiembre 2012. Una vez terminados los casos, revisamos los expedientes y se registraron las variables estudiadas. Incluimos pacientes con cáncer de mama etapas clínicas I y II con axila clínicamente negativa, determinamos características clínicas, edad, localización del tumor, tipo de tratamiento empleado, complicaciones, tamaño, tipo histológico y evolución. Se utilizó estadística descriptiva, medidas de tendencia central y de dispersión

RESULTADOS: Fueron de 22 mujeres, 3(15%) con ganglio positivo y axila positiva, 2(10%) con GC positivo y axila negativa, 15(75%) con GC negativo y axila negativa; ninguna con GC negativo y axila positiva.. Tasa de detección de GC fue 90.9% y Falsos negativos 0%.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES: El estudio demostró que el mapeo linfático axilar con colorante azul patente y la técnica de GC es segura y eficaz, cumple los parámetros establecidos en la literatura para validar la técnica en nuestra unidad.

1 ANTECEDENTES GENERALES

1.1 CANCER DE MAMA.

1.1.1 HISTORIA.

La primera descripción del cáncer mamario tiene lugar en el Papiro Quirúrgico de Edwin Smith, escrito en Egipto, que data de unos 3000-2500 años antes de Cristo (a.C.) (1,2). A lo largo de la historia, las enfermas con cáncer de mama se han tratado mediante diversos métodos empíricos, entre los que se incluyen diversos procedimientos médicos y quirúrgicos. De forma general, el tratamiento del cáncer, y en particular la neoplasia mamaria, se ha enfrentado a dos factores negativos muy importantes: por un lado al desconocimiento de su etiología y su comportamiento biológico, y por otro, a un pudor mal entendido de las mujeres, que han ocultado la enfermedad durante largo tiempo, presentándose el tumor mamario en estado avanzado al ser detectado (2). La mama, han sido durante mucho tiempo símbolo de erotismo y fertilidad. Las mujeres que perdían sus senos eran consideradas inferiores. Muchos códigos de justicia medieval se valieron de estas ideas para castigar ciertos delitos con la pérdida de uno o ambos pechos. Muchas de estas mujeres así castigadas forman parte del Santoral Católico: Santa Bárbara, Santa Cristina, Santa Apolonia, y, sobre todo, Santa Águeda, patrona de los cirujanos mamaros y protectora de todas las mujeres afectadas por patología mamaria. Cuenta la tradición que a Santa Águeda al rechazar los impulsos amorosos de Quinciano, Gobernador de Catania (Sicilia) en el siglo III de nuestra era, como castigo le fueron amputadas ambas mamas; ella con posterioridad se las ofreció a Dios en bandeja de oro y le fueron repuestas milagrosamente (1-3). En el Papiro Quirúrgico de Edwin Smith se mencionan casos de tumores y úlceras mamarias. Se detallan los tratamientos mediante cauterización y se hace hincapié de la dureza tumoral y su crecimiento infiltrativo. En el Papiro de Ebers, realizado con posterioridad (1500 a.C.), se describe por primera vez el cáncer con metástasis axilar. En esta época se realiza la extirpación del tumor con un objeto cortante o la simple cauterización (1,2).

Hipócrates (2) (460-377 a.C.) en sus escritos proporciona el término carcinoma a la enfermedad tumoral, causada como consecuencia del desorden entre la bilis negra, la

bilis amarilla, y la flema (teoría humoral). Describe también la enfermedad mamaria tumoral diseminada. Asimismo, achaca el origen del cáncer mamario al cese de la menstruación y propugna no tratar los cánceres de mama ocultos (no ulcerados) porque se acelera la muerte de las enfermas, y sólo recomienda extirpar los tumores ulcerados. Celso (25 a.C.-45 d.C.) nos ofrece la primera descripción clínica del cáncer de mama. Establece que sólo los tumores que ocupan menos de la mitad de la glándula mamaria, deben ser extirpados. En sus escritos, recopila los aspectos más importantes desde el punto de vista quirúrgico de la enfermedad tumoral mamaria en la época de Roma. Leónidas, médico griego del siglo I, es considerado el autor del primer procedimiento quirúrgico reglado para tratar el cáncer mamario. Su método consiste en practicar una incisión en tejido sano, que cauteriza a continuación (2).

Las incisiones y la fulguración con fines hemostáticos se suceden hasta que se extirpa el tumor con la totalidad de la mama. Galeno (121-201) en el siglo II, consolida la importancia de la bilis negra de Hipócrates y adopta su teoría del humorismo. Establece que el cáncer de mama escirro es causado por una acumulación del "humor espeso y lento", y aconseja tratamientos locales con belladona u óxido de zinc en los casos ulcerados y vitriolo azul en los ocultos. Sin embargo, si el tumor es voluminoso, lo único indicado es la cirugía que se lleva a cabo de forma amplia, cauterizando los vasos. No obstante, antes de cauterizar, deja sangrar las heridas para expulsar la parte espesa de la sangre que según la época, es la causante del cáncer (Figura 2). La mayor parte de los postulados de Galeno, permanecieron en vigor hasta el siglo XVI, ya que la medicina antigua no generó ninguna contribución original posterior (2).

En la actualidad y gracias a los métodos de screening mamario, con progresos en la técnica de las mamografías, su aplicación en campañas de detección, así como una mayor información por parte de las autoridades sanitarias y una mayor sensibilización por parte de la mujer, el diagnóstico del cáncer de mama es cada vez más precoz. Esto ha conllevado a una disminución del tamaño tumoral, permitiendo realizar un mayor número de intervenciones quirúrgicas más conservadoras, así como a una correlativa disminución de la afectación axilar por la enfermedad. Por tanto, si esto es así, se estaría

realizando un número de linfadenectomías innecesarias con la consiguiente morbilidad: parestias, parestesias, linforrea y linfedema crónico (1-3).

La situación que podría mitigar esta problemática sería poder evaluar aquellas pacientes con posible afectación axilar de aquellas que no la presentan, y realizar por tanto, una linfadenectomía selectiva (2).

1.1.2 EPIDEMIOLOGIA Y FACTORES DE RIESGO.

A nivel mundial, el cáncer de mama es el tumor maligno más frecuentemente diagnosticado, lo que representa más de un millón de casos cada año. También es la principal causa de muerte por cáncer en mujeres en todo el mundo. En los Estados Unidos (EU), el cáncer de mama es el cáncer más común de la mujer, la segunda causa más común de muerte por cáncer y la principal causa de muerte en mujeres de entre 20 a 59 años (4).

El cáncer de mama es el cáncer más comúnmente diagnosticado en todo el mundo con más de 1.384.000 casos detectados en 2008. Las tasas de incidencia más altas se registran en América del Norte, Australia / Nueva Zelanda, y en el oeste y el norte de Europa, y la más baja en Asia y en el África subsahariana. Estas diferencias internacionales están probablemente relacionados con cambios en la sociedad como consecuencia de la industrialización (por ejemplo, los cambios en la ingesta de grasas, el peso corporal, la edad de la menarquia y / o en lactancia y los patrones reproductivos, tales como un menor número de embarazos y la edad después del primer parto). Los estudios de los patrones de migración a los EU están en consonancia con la importancia de los cambios culturales y / o ambientales. En general, las tasas de incidencia de cáncer de mama son mayores en los inmigrantes de segunda generación y el nuevo aumento de los inmigrantes de tercera y cuarta generación (4).

En los EU el cáncer de mama representa más de 230.000 casos al año y es responsable de más de 40.000 muertes. Las tasas de incidencia tienden a la disminución de 1999 a

2007 en un 1,8 por ciento por año. Es probable que dos factores han contribuido a ello: la interrupción de la terapia de reemplazo hormonal (TRH) y la saturación / estabilización de las tasas de mamografía. De estos factores, la interrupción de la terapia de reemplazo hormonal probablemente ha tenido un mayor efecto. Esto se demostró en un informe de la Iniciativa de Salud de las Mujeres, donde se observó una rápida disminución de la incidencia de cáncer de mama en los participantes del ensayo después de la suspensión de la TRH. La interrupción de la TRH no fue acompañada por cambios en la utilización mamográfica, lo que sugiere que este último no jugó un papel en la disminución de las tasas de incidencia (4).

Los factores de riesgo - Múltiples factores están asociados con un mayor riesgo de cáncer de mama. Estos incluyen:

- Edad y sexo
- Raza y etnicidad
- Enfermedad mamaria benigna
- Antecedentes personales de cáncer de mama
- Factores reproductivos y hormonales
- Antecedentes familiares y factores genéticos
- La exposición a la radiación ionizante
- Factores ambientales y de estilo de vida

Signos clínicos - El diagnóstico de cáncer de mama requiere una evaluación histológica.

Los signos y síntomas - En los países con programas de cribado de cáncer de mama establecido, la mayoría de los pacientes se presentan debido a una mamografía anormal. Sin embargo hasta un 15 por ciento de las mujeres son diagnosticadas con cáncer de mama debido a la presencia de una masa en la mama que no es detectado en la mamografía (mamografía enfermedad oculta), y otro 30 por ciento en la actualidad con una masa en la mama , en el intervalo entre mamografías (cánceres de intervalo). Además, las mujeres no tienen acceso a las mamografías y las mujeres jóvenes menores

de 40 años que no pueden ser sometidos a las mamografías de rutina pueden presentar un seno o masa axilar con o sin cambios en la piel (4).

Masa de mama, Las características "clásicas " de una lesión cancerosa incluyen una lesión dura, inmóvil, único dominante, con bordes irregulares. Sin embargo, estas características no pueden distinguir confiablemente una benigna de un tumor maligno (4).

Enfermedad localmente avanzado - Los signos de la enfermedad locorregional más avanzados incluyen adenopatía axilar (lo que sugiere la enfermedad loco-regional), o de las pruebas cutáneas como eritema, engrosamiento o formación de hoyuelos en la piel que lo recubre (piel de naranja), lo que sugiere el cáncer de mama inflamatorio (4).

La enfermedad metastásica - Los síntomas del cáncer de mama metastásico dependen de los órganos comprometidos, con los lugares más frecuentes de afectación es el hueso (por ejemplo, dolor de espalda o piernas), el hígado (dolor abdominal, náuseas, ictericia) y los pulmones (por ejemplo, falta de aliento o tos) (4).

Los hallazgos de imagen - hallazgos mamográficos clásicos de cáncer de mama incluyen la presencia de una masa de partes blandas y microcalcificaciones agrupadas. La característica más específica es una masa de tejido blando espiculado, con casi el 90 por ciento que representa un cáncer invasivo. Una discusión más detallada sobre la presentación mamográfica de cáncer de mama se trata por separado (4).

El ultrasonido de seno a menudo se utiliza para distinguir una lesión benigna frente maligno. Características ecográficas de malignidad incluyen la presencia de espículas , hipoeogenicidad, microlobulation, calcificaciones internas, sombras, una lesión más alto que ancho y los márgenes angulares.

La resonancia magnética (MRI) se suele utilizar para evaluar a las mujeres con alto riesgo de cáncer de mama. Es otro estudio complementario que proporciona información

morfológica y funcional a través de la inyección de sustancia paramagnética (gadolinio). Para la obtención de imágenes se manejan múltiples secuencias y curvas de perfusión, así como espectroscopía que permite la cuantificación de colina, un marcador tisular de proliferación celular lo cual ha demostrado mejor sensibilidad. La curva tipo IA es de lento ascenso y representa patología benigna; la curva IB es una variante de la anterior que puede haber lesiones malignas en un 16%. La curva II o en meseta es de tipo indeterminado y se relaciona en más de la mitad de los casos con neoplasias malignas. La curva tipo III tiene rápido ascenso y lavado inmediato; está presente en la mayoría de los cánceres mamarios. Su sensibilidad oscila entre 85% y 100% y la especificidad entre 47% y 67% (4).

1.1.3 PATOLOGIA.

Hay diversos tipos histológicos de carcinoma de mama que difieren en apariencia microscópica y comportamiento biológico.

Tipos histológicos más comunes de carcinoma de mama epitelial:

El carcinoma ductal infiltrante - carcinomas ductales infiltrantes son el tipo más común de cáncer de mama invasivo, lo que representa el 70 y el 80 por ciento de las lesiones invasivas. Estas lesiones se caracterizan por cordones y nidos de células con cantidades variables de formación glandular y características citológicas que van de suave a muy malignos (4).

Carcinoma lobular infiltrante - lobular carcinomas infiltrantes comprenden aproximadamente el 8 por ciento de los cánceres de mama invasivos. Microscópicamente, que se caracterizan por células pequeñas que insidiosamente se infiltran en el estroma mamario y el tejido adiposo de forma individual y en un solo patrón de archivo (4).

Ductal / carcinoma lobulillar mixta - Un aspecto histológico mixto que comprende de características tanto lobular y ductal se define como un carcinoma invasivo mixta. Estos comprenden 7 por ciento de los cánceres de mama invasivos (4).

Otros tipos histológicos de cáncer de mama incluyen metaplasia, mucinoso, tubular, medular y carcinomas papilares. Juntos representan menos del 5 por ciento de los cánceres invasivos (4).

Subtipos moleculares - A base de perfiles de expresión génica de los siguientes subtipos moleculares han sido identificados:

Subtipos luminales - Los subtipos luminales se caracterizan como luminal A y luminal B. Ellos son los subtipos más comunes de cáncer de mama y constituyen la mayoría de los cánceres de mama ER- positivos. El nombre " luminal " se deriva de la similitud en la expresión de genes entre estos tumores y el epitelio luminal de la mama. Por lo general expresan citoqueratinas 8 y 18 (4).

HER2 - enriquecido - El subtipo HER2 - enriquecido constituye alrededor del 10 a 15 por ciento de los cánceres de mama y se caracteriza por una alta expresión de HER2 y grupos de genes de proliferación y baja expresión de los grupos de genes luminal y basal. Estos tumores suelen ser negativos para ER y PR. Sólo la mitad de los cánceres de mama HER2 -positivo HER2 clínicos se enriquece el perfil molecular y la otra mitad puede incluir cualquier subtipo molecular, sino que se compone sobre todo de HER2 - positivos subtipos luminales (4).

Subtipos basales - La mayoría de estos tumores se dividen en la categoría de los cánceres de mama triple negativo, ya que son ER, PR y HER2 negativo. Continuación del debate de los subtipos de cáncer de mama ER- negativos está cubierta por separado (4).

Representación gráfica del TNM en el cáncer de mama

Definición del TNM en el cáncer de mama

Clasificación clínica por estadios

T1 Tumor 2 cm o menos en la mayor dimensión T1mic Microinvasión 0,1 cm o menos en la mayor dimensión. T1a Tumor de más de 0,1 cm pero no más de 0,5 cm en la mayor dimensión. T1b Tumor de más de 0,5 cm pero no más de 1,0 cm en la mayor dimensión. T1c Tumor de más de 1,0 cm pero no más de 2,0 cm en la mayor dimensión. NO Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales.			Estadio I T1 N0 M0
T2 Tumor de más de 2 cm pero no más de 5 cm en la mayor dimensión N1 Metástasis en el/los ganglio/s linfático/s axilar móvil ipsilateral pN1 Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares, y/o en los ganglios de la mamaria interna con enfermedad microscópica detectada por biopsia del ganglio centinela, pero no por imagen.			Estadio IIA T2 N1 M0* Estadio IIB T2 N1 M0* * No ilustrado
IA/IB T3 Tumor de más de 5 cm en la mayor dimensión. N2a Metástasis en el/los ganglio/s linfático/s axilares ipsilaterales agrupados o fijos a otras estructuras. pN2 Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares o en los ganglios de la mamaria interna por imagen en ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares.			Estadio IIIA T3 N2 M0* T3 N2 M0* T3 N2 M0* * No ilustrado
IIIA T4 Tumor de cualquier medida con extensión directa a: a) pared torácica o b) piel, sólo como se describe más adelante. N2 Metástasis en el/los ganglio/s linfático/s axilares ipsilaterales fijos o en los ganglios de la mamaria interna ipsilateral por imagen en ausencia de metástasis clínicas en los ganglios linfáticos axilares. pN2 Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares o en los ganglios de la mamaria interna por imagen en ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares. pN2b Metástasis en los ganglios de la mamaria interna por imagen en ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares.			Estadio IIIB T4 N2 M0* T4 N2 M0* T4 N2 M0* * No ilustrado
IIIB N3 Metástasis en los ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales con o sin afectación de los ganglios linfáticos axilares, o en los ganglios de la mamaria interna ipsilateral por imagen y en presencia de metástasis clínicas en los ganglios linfáticos axilares; o metástasis en los ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales con o sin afectación de los ganglios linfáticos axilares o de la mamaria interna. N3a Metástasis en los ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales con afectación de los ganglios linfáticos axilares. N3b Metástasis en los ganglios linfáticos de la mamaria interna ipsilaterales con afectación de los ganglios linfáticos axilares. N3c Metástasis en los ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales.			Estadio IIIC T4c N3 M0 Estadio IV Cualquier T Cualquier N M1

Figura 1. Representación gráfica del TNM en el cáncer de mama

Definiciones del TNM en el cáncer de mama

TUMOR PRIMARIO (T)	
Tx	Tumor primario que no puede ser evaluado
T0	Sin evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : carcinoma ductal <i>in situ</i> , carcinoma lobulillar <i>in situ</i> , o enfermedad de Paget del pezón sin tumor asociado [Nota: la enfermedad de Paget asociada a un tumor se clasifica de acuerdo con el tamaño del tumor.]
T1	Tumor de 2,0 cm o menos en la mayor dimensión
T1mic	Microinvasión 0,1 cm o menos en la mayor dimensión
T1a	Tumor de más de 0,1 cm pero no más de 0,5 cm en la mayor dimensión
T1b	Tumor de más de 0,5 cm pero no más de 1,0 cm en la mayor dimensión
T1c	Tumor de más de 1,0 cm pero no más de 2,0 cm en la mayor dimensión
T2	Tumor de más de 2,0 cm pero no más de 5,0 cm en la mayor dimensión
T3	Tumor de más de 5,0 cm en la mayor dimensión
T4	Tumor de cualquier medida con extensión directa a: a) pared torácica o b) piel, sólo como se describe más adelante.
T4a	Extensión a pared torácica, sin incluir el músculo pectoral
T4b	Edema (incluye piel de naranja) o ulceración de la piel de la mama o nódulos cutáneos satélites confinados en la misma mama
T4c	T4a y T4b a la vez
T4d	Carcinoma inflamatorio
GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES (N)	
Nx	Ganglios linfáticos regionales que no pueden ser evaluados (p. ej. previamente resecados)
N0	Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en el/los ganglio/s linfático/s axilar móvil ipsilateral
N2	Metástasis en los ganglios linfáticos axilares ipsilaterales fijos o agrupados, o en los ganglios de la mamaria interna ipsilateral por imagen en ausencia de metástasis clínicas en los ganglios linfáticos axilares
N2a	Metástasis en los ganglios linfáticos axilares ipsilaterales agrupados o fijos a otras estructuras
N2b	Metástasis sólo en los ganglios de la mamaria interna ipsilateral por imagen y en ausencia de metástasis clínicas en los ganglios linfáticos axilares
N3	Metástasis en los ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales con o sin afectación de los ganglios linfáticos axilares, o en los ganglios de la mamaria interna ipsilateral por imagen y en presencia de metástasis clínicas en los ganglios linfáticos axilares; o metástasis en los ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales con o sin afectación de los ganglios linfáticos axilares o de la mamaria interna
N3a	Metástasis en los ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales con afectación de los ganglios linfáticos axilares
N3b	Metástasis en los ganglios linfáticos de la mamaria interna ipsilaterales con afectación de los ganglios linfáticos axilares
N3c	Metástasis en los ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales

Tabla 1. Definiciones del TNM en el cáncer de mama.

Clasificación anatomopatológica y metástasis a distancia.

CLASIFICACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA (pN)	
pNx	Ganglios linfáticos regionales que no puedan ser evaluados (p. ej., previamente resecados, o no resecados por estudio patológico)
pN0	Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales por la histología, sin examen adicional por células tumorales aisladas (CTA)
pN0(i-)	Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales por la histología, inmunohistoquímica negativa
pN0(i+)	Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales por la histología, inmunohistoquímica positiva, sin un clúster de CTA mayor de 0,2 mm
pN0(mol-)	Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales por la histología, hallazgos moleculares negativos (TI-PCR)
pN0(mol+)	Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales por la histología, hallazgos moleculares positivos (TI-PCR)
pN1	Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares, y/o en los ganglios de la mama interna con enfermedad microscópica detectada por biopsia del ganglio centinela, pero no por imagen
pN1mic	Micrometástasis (mayor de 0,2 mm, pero ninguno mayor de 2,0 mm)
pN1a	Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares
pN1b	Metástasis en los ganglios de la mama interna con enfermedad microscópica detectada por biopsia del ganglio centinela, pero no por imagen
pN1c	Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares, y en los ganglios de la mama interna con enfermedad microscópica detectada por biopsia del ganglio centinela pero no por imagen
pN2	Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares, o en los ganglios de la mama interna por imagen en ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares
pN2a	Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares (como mínimo un depósito tumoral mayor de 2,0 mm)
pN2b	Metástasis en los ganglios de la mama interna por imagen en ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares
pN3	Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares, o en los ganglios linfáticos infraclaviculares, o en los ganglios de la mama interna ipsilateral por imagen y en presencia de una o más metástasis en los ganglios linfáticos axilares; o en más de 3 ganglios linfáticos axilares con metástasis microscópicas clínicamente negativas en los ganglios de la mama interna; o metástasis en los ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales
pN3a	Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares (como mínimo un depósito tumoral mayor de 2,0 mm), o metástasis en los ganglios linfáticos infraclaviculares
pN3b	Metástasis en los ganglios de la mama interna ipsilateral por imagen y en presencia de una o más metástasis en los ganglios linfáticos axilares; o en más de 3 ganglios linfáticos axilares con metástasis microscópicas detectadas por el ganglio centinela, pero clínicamente negativas en los ganglios de la mama interna
pN3c	Metástasis en los ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales
METÁSTASIS A DISTANCIA (M)	
Mx	Metástasis a distancia que no pueden ser evaluadas
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Tabla 2. Clasificación Anatomopatológica y metástasis a distancia.

Agrupación por estadios.

Estadificación	
Estadio 0	TisN0M0
Estadio I	T1N0M0
Estadio IIA	T0N1M0, T1N1M0, T2N0M0
Estadio IIB	T2N1M0, T3N0M0
Estadio IIIA	T0N2M0, T1N2M0, T2N2M0, T3N1M0, T3N2M0
Estadio IIIB	T4N0M0, T4N1M0, T4N2M0
Estadio IIIC	Cualquier T N3 M0
Estadio IV	Cualquier T Cualquier N M1

Tabla 3. Agrupación por estadios.

1.1.4 EVALUACIÓN DE SOSPECHA DE ENFERMEDAD.

Los estudios de imagen y un examen clínico de los senos no puede establecer un diagnóstico de cáncer. En su lugar, identificar a los pacientes que requieren una evaluación adicional, ya sea con imágenes de seguimiento o biopsia. El diagnóstico de cáncer de mama requiere la obtención de una muestra de tejido y requiere patológica, radiológica, y la correlación clínica (también conocida como la prueba triple):

- Las mujeres que se presentan con hallazgos radiológicos anormales sólo deben someterse a una biopsia guiada por mamografía (biopsia estereotáctica o la biopsia de mama localización con alambre), ultrasonido o resonancia magnética de mama.
- Las mujeres que se presentan con una masa de mama deben someterse a una punción con aguja fina o biopsia con aguja gruesa.
- Además de una biopsia de la mama, las mujeres que presentan signos de cáncer de mama inflamatorio (por ejemplo, de progresión rápida, sensible, firme y mamario agrandado con engrosamiento de la piel subyacente) requieren dos

biopsias de piel de espesor total. La presencia de invasión linfática dérmica es patognomónico de cáncer de mama inflamatorio (4).

1.1.5 DIAGNÓSTICO.

El diagnóstico de cáncer de mama se define por la presencia de células malignas epiteliales (carcinoma).

Diagnóstico diferencial - El diagnóstico diferencial del cáncer de mama varía en función del modo de presentación.

Masa de mama - Para los pacientes que se presentan con una masa mamaria quística o sólida, el diagnóstico diferencial incluye lesiones benignas y malignas. Una discusión adicional del diagnóstico diferencial de la masa en la mama está cubierta por separado (4).

Imagen - El diagnóstico diferencial de cáncer de mama sobre la base de formación de imágenes anormal es guiado por la imagen del pecho de informes y el sistema de datos del sistema (BI-RADS), sobre la base de la probabilidad relativa de un diagnóstico normal, benigno o malignos. El sistema BI- RADS se utiliza para ayudar a la interpretación de la mamografía, ecografía y resonancia magnética de mama (4).

Patología. Para las mujeres que se someten a una biopsia, el diagnóstico diferencial anatomopatológico debe incluir otras lesiones de mama más allá del cáncer de mama invasivo. Dada la heterogeneidad de la presentación y las características patológicas del cáncer de mama invasivo, experiencia en patología de mama a menudo se requiere para distinguir el carcinoma invasivo de otras lesiones mamarias. Lesiones mamarias que se deben considerar en la revisión de la patología son:

- Carcinoma ductal in situ (DCIS) representa un grupo heterogéneo de lesiones pre-cancerosas confinadas a los conductos y los lobulillos mamarios y es potencialmente una lesión precursora de cáncer de mama invasivo. Carcinoma ductal in situ se caracteriza por el tamaño de la lesión, grado nuclear, la presencia y la extensión de la necrosis de comedón, y patrón arquitectónico.

- Cáncer de mama microinvasor (o DCIS con microinvasión) se presenta típicamente como una masa palpable. En el examen patológico, es un carcinoma invasivo de la mama donde el foco más grande es no más de 1 mm. Se tiende a estar asociado con carcinoma ductal in situ de alto grado y de tipo comedo necrosis.
- Lesiones benignas de la mama, que se pueden clasificar como no proliferativa, proliferativa sin atipia, o proliferativa con atipia. Una discusión adicional de la enfermedad benigna de la mama está cubierta por separado.
- Otros tipos de cáncer de mama - El puede dar lugar a otras neoplasias invasoras separados por cáncer de mama primario. Estos tumores son raros sarcoma, enfermedad de Paget, phyllodes tumor, y el linfoma. Una biopsia se requiere para distinguir estos tumores de cáncer de mama primario (4).
- Sarcoma de mama - sarcomas de mama son tumores raros, histológicamente homogéneos que surgen del tejido conectivo de la mama. Pueden surgir de novo, después de la radioterapia, o en el contexto de linfedema.
- Enfermedad de Paget - Enfermedad de Paget de la mama se presenta típicamente como una prima , escamosa , vesicular o lesión ulcerada que comienza en el pezón y se extiende a la areola. Más del 80 por ciento de los casos se asocia a un cáncer de mama subyacente y son generalmente HER2 positivo.
- Los tumores filoides - Tumores filoides son los tumores de mama fibroepiteliales poco frecuentes que pueden comportarse de manera variable y se clasifican como benignos, borderline o malignos basándose en criterios histológicos (atipia celular, la actividad mitótica, los márgenes y sobrecrecimiento estromal) .
- Linfoma - Linfoma de la mama se presenta típicamente como una masa mamaria unilateral sin dolor en una mujer mayor. La gran mayoría son los linfomas no - Hodgkin , más comúnmente de linaje de células B (4) .

1.1.6 EVALUACIÓN POST- DIAGNÓSTICO.

Si se detecta cáncer, el tumor de mama requiere una evaluación adicional para el estado de los receptores de cáncer de mama.

Además, los pacientes deben continuar con una puesta en escena adecuada labor en marcha para determinar la extensión de la enfermedad. Las mujeres que presentan signos o síntomas de cáncer de mama metastásico deben someterse a pruebas adicionales de imágenes y, además, una biopsia de al menos una lesión metastásica para confirmar el diagnóstico de cáncer de mama metastásico.

Pruebas receptor Cáncer de mama - cáncer de mama recién diagnosticado debe ser probado por el estrógeno (RE) y progesterona (PR) y la expresión del receptor de la sobreexpresión del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) receptores . Esta información es crítica tanto para fines de pronóstico y terapéutico (4).

ER y PR - ER y PR son factores pronósticos del cáncer de mama invasivo, sobre todo en los primeros cinco años después del diagnóstico inicial. Además, los pacientes que son ER y / o PR positivo son candidatos para la terapia endocrina como tratamiento neoadyuvante o adyuvante. ER - positividad se define mediante técnicas de inmunohistoquímica (IHC) para ER y PR en más de un uno por ciento de las células tumorales.

HER2 - sobreexpresión de HER2 está presente en el 20 por ciento de los pacientes y predice los que se beneficiarán de la terapia dirigida al HER2. La sobreexpresión de HER2 se detecta mediante tinción uniforme intensa membrana de > 30 por ciento de las células tumorales invasoras (IHC 3+) o la presencia de amplificación del gen HER2 por fluorescencia de hibridación in situ (FISH) se define como una relación de HER2/CEP17 (sonda centromérica a cromosoma 17) Relación de $\geq 2,0$. (Ver "La respuesta HER2 y la predicción de la terapia en el cáncer de mama", sección "Los ensayos para la expresión

de HER2 " y "Medición de los factores pronósticos en el cáncer de mama") (4).

Frecuencia de los subtipos - El cáncer de mama se puede caracterizar en diferentes subtipos en función de si son o no expresan ER, PR y HER2. Las proporciones de los cánceres de mama con diferentes fenotipos receptores se evaluaron en un estudio de 61.309 casos diagnosticados entre 1999 y 2004:

- receptores hormonales (ER y / o PR) cánceres positivos constituyan la mayoría de los casos (n = 48.851 casos , 80 por ciento) .
- HER2 se sobreexpresa en el 23 por ciento (n = 13 921). De éstos, 67 y 32 por ciento eran receptores hormonales positivos y negativos, respectivamente.
- ER, PR y HER2 negativo (triple negativo) cánceres comprenden el 13 por ciento (n = 8022).

Sin embargo, la frecuencia de los subtipos también varía según la raza . A modo de ejemplo , en el Estudio de Cáncer de Mama de Carolina, en comparación con las mujeres blancas (n = 631), las mujeres afroamericanas (n = 518) eran menos propensos a tener receptores hormonales (ER / PR) positivos , enfermedad HER2 - negativo (48 frente 64 por ciento, respectivamente) y más probabilidades de tener la enfermedad negativa ER/PR/HER2 (22 frente a 11 por ciento, respectivamente) (4).

Papel de imágenes - Para las mujeres con cáncer de mama recién diagnosticado, se reserva imágenes para la enfermedad avanzada o metastásica para las siguientes indicaciones:

- Para los pacientes con dolor óseo localizado o una fosfatasa alcalina elevada, se obtiene una gammagrafía ósea. Si la gammagrafía ósea es warrants sospecha clínica negativos y evaluación, una resonancia magnética se debe realizar localmente el área sintomática.
- Para los pacientes con pruebas anormales de la función hepática, la fosfatasa alcalina elevada, dolor abdominal, o un examen pélvico o abdominal anormal, se

obtiene una tomografía computarizada (TC) del abdomen. Ecografía abdominal IRM o sería alternativas razonables como lo haría PET -CT.

- Para los pacientes que se presentan con quejas pulmonares (por ejemplo, tos o hemoptisis), se obtiene una tomografía computarizada del tórax, aunque la radiografía de tórax sería una alternativa razonable (4).

Este enfoque es coherente con las directrices de la Red Nacional Integral del Cáncer y se basa en varios estudios que han demostrado amplia imágenes poco se dio para la mayoría de los pacientes con cáncer de mama recién diagnosticado. En uno de los informes más importantes, 516 pacientes consecutivos atendidos en una institución para el cáncer de mama recién diagnosticado se evaluaron retrospectivamente para determinar el impacto de la puesta en escena. Los principales hallazgos fueron:

- La gammagrafía ósea detecta metástasis óseas en 26 de 412 pacientes (6 por ciento). La prevalencia de una gammagrafía ósea positiva para las mujeres con pre - formación de imágenes en estadio I, II, III y cáncer de mama fue de 5, 6, y 14 por ciento respectivamente.
- Ecografía hepática detectó metástasis hepáticas en 3 de los 412 pacientes (0,7 por ciento). Ninguno de los pacientes con estadio I o II del cáncer de mama tenían metástasis hepáticas. Para los pacientes con cáncer de mama en estadio III, la prevalencia de una ecografía hepática positivo fue del 6 por ciento.
- Radiografía de tórax detecta metástasis pulmonares en 4 de 428 pacientes (0,9 por ciento). Ninguno de los pacientes con cáncer de mama en estadio I o II tenían metástasis pulmonares. La prevalencia de pecho positivo de rayos X en las mujeres con enfermedad en estadio III fue del 7 por ciento (4).

Emisión de pruebas de barrido de positrones (PET) no está indicado en mujeres con etapa temprana , aparentemente I o II de cáncer de mama y los que tienen cáncer de mama en estadio III operable . Sin embargo, es una prueba razonable realizar a nuevas

conclusiones trabajar -up sospechosos o equívocos en CT o MRI y para las mujeres con enfermedad localmente avanzada (4).

El cáncer de mama se clasifica por etapas el uso del American Joint Committee on Cancer y la Unión Internacional contra el Cáncer (AJCC - UICC) sistema de clasificación de tumor, ganglios y metástasis (TNM) (tabla 1). En el sistema TNM, los pacientes se les asigna un estadio clínico (cTNM) antes de la operación. Después de la cirugía, se determina el estadio patológico (pTNM). Para los pacientes que se someten a tratamiento neoadyuvante, el estadio patológico final se designa con la letra y (ypTNM) (4).

Primaria tumor - estadio clínico del tumor (T) se evaluó mediante el examen clínico y / o imágenes. Mientras que la mayoría de los cánceres de mama se asocia con resultados anormales mamografía, ultrasonido de mama (EE.UU.) y / o resonancia magnética (RM) puede ser necesaria para evaluar con precisión el tamaño del tumor, sobre todo en pacientes que se presentan con una masa en la mama que no se identifica en la mamografía (4).

Los ganglios linfáticos - El estado de los ganglios linfáticos regionales es uno de los factores pronósticos más importantes en el cáncer de mama en etapa temprana. El examen físico no es ni un método sensible ni fiable para determinar el estado de los ganglios linfáticos axilares porque los ganglios linfáticos metastásicos a menudo no son los ganglios linfáticos palpables y reactiva pueden confundirse con metástasis . El valor predictivo positivo de la palpación clínica varía desde 61 hasta 84 por ciento, mientras que el valor predictivo negativo es de sólo 50 a 60 por ciento (4).

Metástasis - La mayoría de los pacientes que presentan cáncer de mama tienen enfermedad confinada a la mama (estadio I y II) con ninguna o limitada (es decir, menos de tres) nodos implicados. Para estos pacientes, no nos organicemos rutinariamente a los pacientes en la ausencia de signos o síntomas sospechosos de la enfermedad

metastásica. Nosotros restringimos una elaboración a los pacientes que se presentan con localmente avanzado (T3 o superior, N2 o N3, M0) o el cáncer de mama inflamatorio, y los que tienen signos o síntomas sospechosos de la enfermedad metastásica (4).

En los últimos años, la cirugía para el cáncer primario de mama ha experimentado un cambio notable de mastectomías anatómicas radicales a procedimientos para conservar la mama. La cirugía de los ganglios linfáticos axilares también está cambiando significativamente de un vaciamiento axilar nivel III a una biopsia de ganglio centinela más conservadora. Aunque la disección de ganglios linfáticos axilares además de proporcionar control regional proporciona información importante de estadificación y pronóstica en la que está previsto el tratamiento sistémico. Aunque la disección de ganglios linfáticos axilares es el abordaje quirúrgico estándar para el manejo quirúrgico de los pacientes con carcinoma invasivo de mama se expone a un gran número de pacientes, sobre todo aquellas que tienen cáncer de mama con nodo clínicamente negativo a una morbilidad innecesaria de seroma, movilidad del brazo, restricción de las articulaciones del hombro, parestesia y linfedema (5).

Durante un siglo, la disección axilar ha sido un componente obligatorio del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama. Sin embargo, en la última década, la observación de que la disección a menudo revela ganglios linfáticos no implicados, debido al hecho de que los carcinomas de mama primarios se tratan mucho antes que en el pasado, ha llevado a la búsqueda de una prueba preoperatoria para identificar a los pacientes para quienes la disección axilar puede ser evitada. Si bien los procedimientos de imágenes son, en la actualidad, todavía no efectivos para hacer el diagnóstico preoperatorio de metástasis en los ganglios linfáticos axilares, la técnica de la biopsia del ganglio centinela ha mostrado resultados favorables. Este procedimiento, que se está adoptando en gran escala por parte de la mayoría de los centros ha sido reconocido como efectivo, ante los miembros de la conferencia de consenso de 2001 (4-6).

El sistema linfático se extiende por todo el organismo en forma de red, iniciándose a nivel de la unidad microcirculatoria con los denominados capilares linfáticos. Estos vasos, interconexionados entre sí, confluyen en los llamados colectores prenodales. Varios de estos colectores se dirigen y drenan en estaciones linfáticas o ganglios linfáticos. De éstos sale un vaso eferente, denominado colector postnodal. Estos vasos postnodales desembocan en los troncos linfáticos, y éstos a su vez, en los conductos linfáticos, que alcanzan el torrente circulatorio a nivel de los troncos venosos del cuello (4).

Las interconexiones entre los vasos linfáticos son muy frecuentes en su origen, y forman unas estructuras en forma de red que se tubulizan de forma independiente a medida que aumenta el tamaño del linfático. Son muy raras las conexiones entre los linfáticos superficiales y profundos (4).

Por el sistema linfático circula la linfa; fluido de características bioquímicas similares a la sangre, pero a diferencia de la misma, en la linfa no existen glóbulos rojos. Si analizamos la población celular del líquido linfático encontramos que los leucocitos están en una cantidad similar. La linfa que sale de los ganglios linfáticos se compone principalmente de linfocitos y monocitos (4).

Los vasos linfáticos constituyen una red unida desde el punto de vista anatómico, pero independiente desde el punto de vista fisiológico (4).

A diferencia de la sangre, la linfa solo circula en una dirección: desde los órganos al corazón. La linfa sigue esta dirección centrípeta gracias a las válvulas que poseen los vasos linfáticos, que impiden en un organismo sano el reflujo de un órgano a otro (4).

Así pues, el sistema linfático está formado por capilares, colectores pre-nodales, ganglios, y colectores post-nodales que forman los troncos linfáticos, los que a su vez se fusionan para formar los conductos linfáticos. Por todas estas estructuras circula la linfa (4).

1.1.7 ANATOMIA DE LA GLANDULA MAMARIA.

En base a los conceptos básicos de anatomía y fisiología de la glandula mamaria que ha sido el pilar para describir la técnica del ganglio centinela, por su ordenado drenaje linfático se ha descrito que en relación a la anatomía de drenaje linfático que es unidireccional desde la superficie hasta planos profundos, considerando que la glándula se encuentra dentro de los limites: por arriba entre la 3ra. Costilla y la clavícula, por abajo entre 6ta. Y 7ma. Costilla, medial la línea paraesternal, lateral la línea axilar anterior y musculo dorsal ancho (4).

Elementos que se encuentran bajo envoltura cutánea adiposa con 1.- el parénquima mamario esta cubierto por tejido celular subcutáneo (lamina premamaria) piel y complejo areola pezón. 2.- posteriormente descansa sobre el musculo pectoral mayor, de cuya aponeurosis se encuentra separada por la lamina adiposa (lamina retromamaria) . El tejido celular subcutáneo se dispone en celdas adiposas formadas por tabiques fibrosos que van desde la envoltura glandular mamaria (fascia interlobar) a la dermis profunda (ligamentos de Cooper).

El complejo areola pezón mide entre 3 y 6 cm constituida por piel mas gruesa que la que cubre al resto de la mama, esta sembrada de pequeñas salientes denominadas "Corpúsculos de Morgani" que son las glándulas sebáceas que durante el embarazo cambian de aspecto y de tamaño y se denominan " Tuberculos de Montgomery", el pezón esta constituida por piel fina y desembocan en el entre 10 y 25 conductos galactóforos (4).

Glandula mamaria consta de aproximadamente 20 lobulos y cada uno tiene un conducto excretor (conducto galactóforo) que se abre en el seno galactóforo ubicado debajo del pezón , la glandula emite una prolongación supero externa que rodea el borde del pectoral mayor e invade el hueco axilar "cola de Spence ", siendo que es la distribución

- Recolecta las grasas absorbidas en el intestino delgado (quilo) para luego volcarlas en sangre.
- Maduración de dos tipos de glóbulos blancos (linfocitos B en los ganglios linfáticos, y linfocitos T en el timo). Los linfocitos B producen anticuerpos toda vez que contactan con un antígeno (inmunidad humoral), mientras que los linfocitos T son los responsables de la inmunidad celular, forma de defensa que consiste en atacar virus y ciertas bacterias intracelulares, incapaces de ser neutralizados por los anticuerpos circulantes.
- Filtra los cuerpos extraños y los microorganismos que ingresan al organismo y afectan la salud.

En todas estas funciones interviene la linfa, fluido líquido de consistencia acuosa que circula por los vasos linfáticos proveniente de la sangre y regresando a ella, como se estudiará más adelante. Teniendo en cuenta esta particularidad, el sistema linfático bien puede considerarse como colateral al sistema cardiovascular, dispuesto en forma paralela y que también transporta líquidos a través de una red vascular. Como sucede con la sangre, la gran mayoría de los tejidos están en contacto con la linfa, a excepción del cerebro, que carece de vasos linfáticos.

Esquema de los grupos mayores de ganglios linfáticos relacionados con el drenaje linfático de la mama.

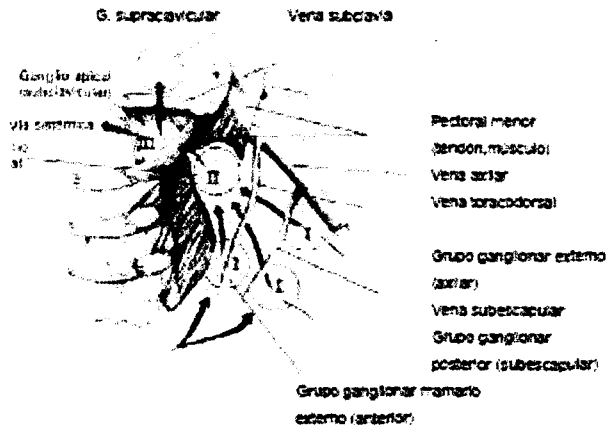


Figura 3. Esquema de los grupos mayores de ganglios linfáticos relacionados con el drenaje linfático de la mama. Los números romanos indican tres niveles o grupos de ganglios linfáticos que se definen por su localización en relación con el pectoral mayor. El nivel I incluye ganglios linfáticos situados por fuera del pectoral menor, el nivel II (ganglios central), ganglios linfáticos ubicados en la profundidad del músculo; el nivel III, ganglios linfáticos localizados en la parte interna del músculo. Las flechas indican la dirección del flujo linfático.

1.1.9 CAPILARES LINFÁTICOS

Son vasos microscópicos, formados por una capa simple de células endoteliales que se superponen unas con otras. Si bien son similares a los capilares sanguíneos, se diferencian porque comienzan en los tejidos, tienen un extremo ciego y sus paredes son mucho más permeables. Esto último posibilita el pasaje de moléculas de un tamaño mayor, como las proteínas y restos de células, que no podrían hacerlo a través de los capilares sanguíneos. Los capilares linfáticos que están en estrecho contacto con las vellosidades intestinales se denominan quilíferos, y son los que recogen las sustancias grasas digeridas. Se calcula que un 10% del líquido intersticial se reabsorbe hacia los capilares linfáticos, y el resto a los capilares venosos (4).

1.1.10 VASOS LINFÁTICOS

La unión de múltiples capilares linfáticos da origen a estructuras de mayor diámetro, los vasos linfáticos. Su estructura es muy similar a las venas, a excepción que poseen paredes más delgadas y numerosas válvulas que evitan el retroceso de la linfa, dándole un aspecto abultado. Los vasos linfáticos son los encargados de transportar la linfa desde el intersticio hacia la vena cava superior. Algunos se disponen de manera independiente y otros acompañan a los vasos sanguíneos y a los nervios. En su recorrido se interponen varios ganglios, los cuales atraviesa.

Los vasos linfáticos terminan en dos grandes conductos: el conducto torácico y el conducto linfático derecho. El conducto torácico es el principal tronco colector del sistema linfático. Se inicia en la cisterna de Pecket (cisterna del quilo), que es una dilatación alargada que se sitúa entre la arteria aorta y la columna vertebral, a la altura de la 12° vértebra torácica y la 1° vértebra lumbar. Se dirige hacia arriba, atraviesa el tórax y termina su recorrido en la vena subclavia izquierda, cerca de la unión de dicho vaso con la vena yugular interna.

El otro tubo importante es el conducto linfático derecho, de menor tamaño que el conducto torácico, que desemboca en la vena subclavia derecha. La linfa de todo el organismo toma contacto con la circulación sanguínea en la vena cava superior para dirigirse al corazón (4).

Esquema de un vaso linfático.

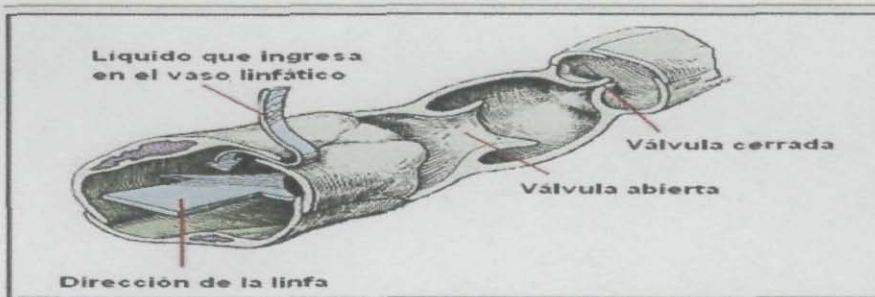


Figura 4. Esquema de un vaso linfático.

1.1.11 GANGLIOS LINFATICOS.

Son estructuras de forma ovalada, aplanada o irregular, con un tamaño que puede alcanzar un centímetro de diámetro. Los ganglios o nódulos linfáticos se intercalan en el recorrido de los vasos linfáticos. La linfa llega a los ganglios por los vasos aferentes, y sale del mismo por vasos eferentes. Estos últimos se ubican en el hilio, depresión cóncava por donde, además, ingresan los nervios y las arterias y salen las venas del ganglio. Los ganglios linfáticos pueden tener una ubicación superficial como en la cara, cuello, axilas o ingle o en áreas más profundas donde son más numerosos. Se disponen en la cabeza, cuello, extremidades, en el tórax, el abdomen y la pelvis. Están rodeados por una cápsula externa de tejido conectivo. En su interior presenta una corteza con folículos linfoides primarios que se transforman en secundarios ante la presencia de cualquier agente invasor. Poseen una formación clara denominada "centro germinal" que contiene abundantes linfocitos B. No obstante, puede haber folículos primarios que no posean esos centros germinales, ya que aparecen ante la presencia de antígenos donde se transforman en folículos secundarios para iniciar una respuesta inmunitaria. En dirección hacia el centro del ganglio aparece la "paracorteza", rica en linfocitos T. A partir de la corteza se forman trabéculas que dividen al ganglio en la parte interna. En la zona central se ubica la médula, donde llega la linfa previo paso por las trabéculas del ganglio. La médula contiene macrófagos y linfocitos B y T (4).

La principal función de los ganglios linfáticos es la producción y maduración de linfocitos para la formación de anticuerpos. Esos linfocitos son incorporados a la linfa cuando esta llega al ganglio vía aferente. Otra función importante de los nódulos linfáticos es la de filtrar y destruir elementos extraños que arriban vía aferente, como partículas, células tumorales, restos de tejidos y microorganismos. Esa destrucción se realiza mediante los macrófagos, estructuras celulares con capacidad para englobar y digerir las sustancias mencionadas. La aumentada actividad de un ganglio debido a la gran producción de linfocitos ante la presencia de microorganismos patógenos hace que el órgano se agrande, su palpación se vuelva dolorosa y con aumento de temperatura producto de la

inflamación. Este proceso, llamado "adenitis", también sucede ante la presencia de células cancerígenas en el organismo. Cuando los linfocitos toman contacto con los componentes activos inmunitarios (proteínas bacterianas y virales que forman parte de las vacunas) también se forma una respuesta inmunitaria. Este hecho hace que los ganglios linfáticos también formen parte del sistema inmunológico (4).

Organos del sistema linfático.

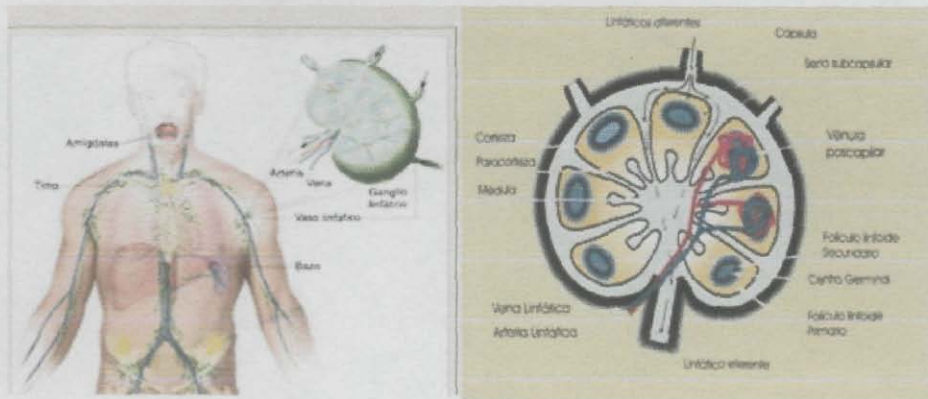


Figura 5. Organos del sistema linfático

1.1.12 LINFA

Es una sustancia heterogénea, de color transparente o algo amarillento, que circula por el interior de los vasos linfáticos. Puede considerarse como una mezcla de filtrado capilar y de líquido intersticial que ha penetrado en los capilares linfáticos. La linfa está compuesta por un 90% de agua, sales, glucosa, algunos glóbulos blancos, pocas proteínas, dióxido de carbono, bajas concentraciones de oxígeno y sustancias de desecho celulares. A raíz de que los poros de los capilares linfáticos son de mayor diámetro que los correspondientes a los capilares sanguíneos, la composición química de la linfa difiere con la del plasma de la sangre. Las moléculas de mayor tamaño ingresan al capilar linfático, mientras que las de menor peso molecular regresan a los

capilares sanguíneos. La linfa se forma cuando el líquido con nutrientes que abandona los capilares sanguíneos para llegar a las células es excesivo, quedando en el espacio intersticial (entre las células y los vasos). Es entonces cuando los capilares linfáticos, con menor presión en su interior que la existente en el espacio intersticial, recogen ese fluido, la linfa, y la trasladan luego a los vasos de mayor diámetro para mezclarse por último con la sangre al llegar a las venas subclavias. La formación de la linfa es continua en aquellos órganos con actividad constante, como las glándulas, los pulmones y el corazón. Cuando es mucha la cantidad de linfa que se acumula en los tejidos se produce una alteración orgánica denominada edema (4).

Linfadenectomía axilar.

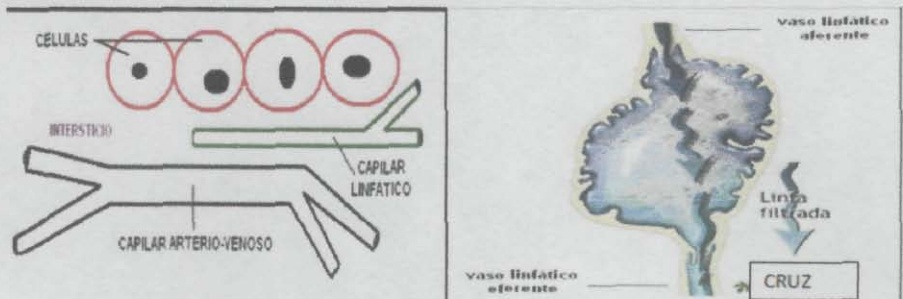


Figura 6. Linfadenectomía axilar

1.1.13 CIRCULACION LINFATICA

El sistema linfático no necesita de una bomba para que la linfa circule, como sí existe en el sistema cardiovascular. La velocidad de circulación es muy lenta y sigue una sola dirección. La propiedad de la linfa de circular despacio hace posible un filtrado y una eliminación de partículas extrañas más eficientes. La circulación linfática se ve favorecida por las diferencias de presión entre el intersticio y los capilares linfáticos, las válvulas linfáticas y los movimientos que ejercen los músculos. Además, cualquier situación que provoque dilatación de los capilares sanguíneos, como los esfuerzos musculares, dan

por resultado un aumento de la filtración en los capilares sanguíneos y una consecuente formación de linfa que ingresa a la circulación. La linfa procedente de las extremidades inferiores y de los órganos situados en las cavidades abdominal y pelviana circula por los vasos linfáticos y desembocan en la cisterna de Pecket o cisterna del quilo. Ahí se origina el conducto torácico, que asciende cercano a la arteria aorta. Al llegar al tórax recibe la linfa procedente de los ganglios linfáticos intercostales, pectorales y bronquiales. Por último, recoge la linfa del lado izquierdo de la cabeza, del cuello y del brazo izquierdo. Toda la linfa de esos órganos desembocan en la vena subclavia izquierda y entran en contacto con la sangre, para llegar a la aurícula derecha del corazón a través de la vena cava superior. La linfa procedente del tórax derecho, de la parte izquierda de la cabeza, del cuello y del brazo derecho desembocan en un corto canal, el conducto linfático derecho, que termina en la vena subclavia derecha. Aquí la linfa llega a la sangre y juntas arriban a la vena cava superior y al corazón.

Fisiología linfática.

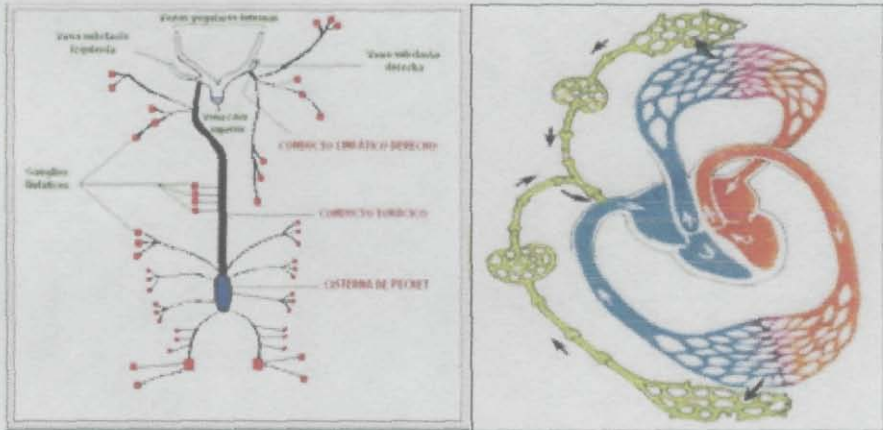


Figura 7. Fisiología linfática

En resumen, la linfa cumple funciones de defensa por medio de los linfocitos, recupera el líquido intersticial en exceso y las proteínas de alto peso molecular, vehiculiza desechos

y partículas extrañas y actúa como transporte de los lípidos absorbidos por las vellosidades del intestino delgado para que lleguen a la sangre. La circulación linfática se ve favorecida por el movimiento natural que realizan todos los músculos del individuo (4,5).

El sistema linfático se extiende por todo el organismo en forma de red, iniciándose a nivel de la unidad microcirculatoria con los denominados capilares linfáticos. Estos vasos, interconexionados entre sí, confluyen en los llamados colectores prenodales. Varios de estos colectores se dirigen y drenan en estaciones linfáticas o ganglios linfáticos. De éstos sale un vaso eferente, denominado colector postnodal. Estos vasos postnodales desembocan en los troncos linfáticos, y éstos a su vez, en los conductos linfáticos, que alcanzan el torrente circulatorio a nivel de los troncos venosos del cuello (5).

Las interconexiones entre los vasos linfáticos son muy frecuentes en su origen, y forman unas estructuras en forma de red que se tubulizan de forma independiente a medida que aumenta el tamaño del linfático. Son muy raras las conexiones entre los linfáticos superficiales y profundos.

Por el sistema linfático circula la linfa; fluido de características bioquímicas similares a la sangre, pero a diferencia de la misma, en la linfa no existen glóbulos rojos. Si analizamos la población celular del líquido linfático encontramos que los leucocitos están en una cantidad similar. La linfa que sale de los ganglios linfáticos se compone principalmente de linfocitos y monocitos.

Los vasos linfáticos constituyen una red unida desde el punto de vista anatómico, pero independiente desde el punto de vista fisiológico (5).

A diferencia de la sangre, la linfa solo circula en una dirección: desde los órganos al corazón. La linfa sigue esta dirección centrípeta gracias a las válvulas que poseen los vasos linfáticos, que impiden en un organismo sano el reflujo de un órgano a otro.

Así pues, el sistema linfático está formado por capilares, colectores pre-nodales, ganglios, y, colectores post-nodales que forman los troncos linfáticos, los que a su vez se fusionan para formar los conductos linfáticos. Por todas estas estructuras circula la linfa (5).

Un ganglio linfático centinela se define como el primer nodo que se encuentra con líquido linfático que drena por un tumor primario. Descrito por primera vez en la década de 1960 y 1970 para cáncer de parótida y cáncer de pene, el concepto se aplicó como un método de estadificación del melanoma cutáneo por Morton et al. Ellos demostraron que el estado de los ganglios centinela, con respecto a la presencia de metástasis, refleja con precisión el contenido metastásico de la cuenca ganglionar local.

Su trabajo validó al ganglio centinela como un procedimiento de estadificación del melanoma mediante un método mínimamente invasivo. Los principios del ganglio centinela se aplicaron posteriormente al cáncer de mama temprano en la década de 1990 por los pioneros que confirmaron que el análisis histológico enfocado de los ganglios linfáticos centinela estadifica con precisión la enfermedad.

Además la acumulación de evidencia sobre los beneficios de la realización del ganglio centinela por ejemplo, una menor incidencia de dolor, entumecimiento, rigidez en las articulaciones del hombro y linfedema a largo plazo en comparación con la disección axilar, lleva a la Sociedad Americana de Oncología Clínica en 2005, y más recientemente la Asociación Británica de Cirugía Oncológica a endosar al ganglio centinela como el método recomendado para la estadificación del cáncer de mama precoz en pacientes con nodo clínicamente negativo (6).

1.1.14 MAPEO LINFÁTICO Y GANGLIO CENTINELA

HISTORIA Y PRINCIPIOS BÁSICOS.

El eminente patólogo alemán Rudolf L. K. Virchow formuló la teoría de que los ganglios linfáticos filtraban partículas de la linfa. Basado en la idea de que las células tumorales podían migrar por el sistema linfático, el cirujano americano William S. Halsted desarrolló la mastectomía radical para el cáncer de mama¹¹⁶. En 1960 Ernest Gould describió un ganglio linfático localizado en la unión de las venas faciales anterior y posterior que era el primer ganglio afectado cuando los tumores parotídeos se diseminaban por vía linfática. Lo llamó "ganglio centinela" (7).

Posteriormente el cirujano paraguayo Ramón Cabañas describió en 1977 un ganglio centinela en el cáncer de pene localizado medial y superior a la unión safeno-femoral. Cabañas desarrolló esta hipótesis tras el exhaustivo examen anatómico de 100 pacientes utilizando linfoangiogramas, y sugirió que si el ganglio centinela estaba afectado por el tumor, el paciente precisaba linfadenectomía. Al igual que Gould, asumió que el ganglio centinela tenía una localización anatómica constante. Para el cáncer de pene y para el cáncer de parótida, es posible que asumir una localización anatómica constante no sea equivocado, ya que este tipo de tumores suelen tener también una localización constante. Esta teoría no es, obviamente, aplicable a otro tipo de tumores como el melanoma, el cáncer de mama, el cáncer de colon, etc.

Técnicas de inyección del radiofármaco: superficiales y profundas.

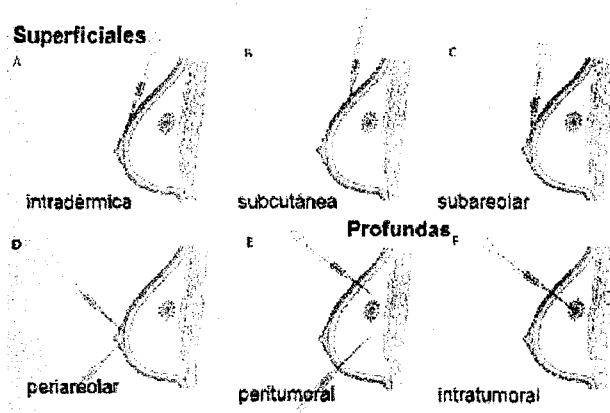


Figura 8. Técnicas de inyección del radiofármaco: superficiales y profundas.

El cirujano Donald L. Morton y el patólogo Alistair J. Cochran tomaron biopsias del ganglio centinela, y propusieron al final de los años 80 el concepto innovador de "mapeo linfático y biopsia selectiva del ganglio centinela" aplicado al melanoma. Sugirieron que el melanoma podía drenar a cualquier ganglio linfático de un territorio concreto, dependiendo de la localización del tumor primario y con una cierta variación individual. Su idea ha resultado ser uno de los avances oncológicos más relevantes e interesantes de los últimos años (7).

La premisa inicial para la identificación del ganglio centinela es que al inyectar una sustancia en las proximidades de un tumor, esta migrará a través de los conductos linfáticos hasta alcanzar los ganglios. Es necesario poder identificar la presencia de esta sustancia en los ganglios linfáticos para identificar cuál es el ganglio centinela. Desde los inicios de la técnica han destacado dos métodos de identificación del ganglio centinela. El método inicial de Morton¹¹⁹ utilizando tintes derivados del azul patente, y el método mediante inyección de moléculas radiactivas, iniciado por Alex en 1993¹²⁰. Ambas técnicas pueden usarse por separado o conjuntamente.

Los colorantes (derivados del azul patente) muestran a simple vista los trayectos linfáticos hasta el ganglio centinela, permitiendo al cirujano su identificación. Este método está limitado a algunos tumores, como el cáncer de mama, el melanoma o el carcinoma colorrectal ya que es necesario poder seguir con la vista el drenaje linfático. Dependiendo de la vascularización local, es posible que los colorantes pasen al torrente sanguíneo provocando efectos adversos (7).

El drenaje linfático de estas sustancias es más rápido que el de los coloides radiomarcados, pero es necesario tener experiencia en la técnica para saber el momento adecuado en el que se debe inyectar el colorante. Una inyección demasiado temprana hace que existan muchos ganglios teñidos y si es demasiado tarde es necesario más tiempo de cirugía para que el colorante migre.

La principal desventaja de los colorantes es que pueden teñir los tejidos circundantes, lo que afecta a la identificación del ganglio centinela y también puede dificultar el análisis del patólogo. En los últimos años se ha empezado a extender la utilización de radiotrazadores y sondas gammadetectoras portátiles en la detección del ganglio centinela. La técnica consiste en inyectar una sustancia con una pequeña actividad radiactiva en las proximidades del tumor. El drenaje linfático lleva estas sustancias hasta los ganglios, donde pueden ser detectadas. Una de las ventajas de la técnica que utiliza la inyección de radiotrazadores es la posibilidad de realizar imagen prequirúrgica, de modo que se puede predecir la localización de los ganglios centinela.

Para la detección intraoperatoria del ganglio centinela se utilizan sondas gammadetectoras portátiles, que son equipos de pequeño tamaño, similar al de un bolígrafo, que pueden medir la actividad radiactiva en una zona y transformarla en una señal acústica. Ya desde los inicios de la técnica Alex concluyó que la cirugía radioguiada del ganglio centinela ofrecía tres ventajas; localiza adecuadamente el ganglio centinela, permite verificar la escisión del ganglio y es una técnica simple que puede ser realizada bajo anestesia local (7,8.)

La identificación del ganglio centinela permite una estadificación más exacta debido a que el patólogo recibe el ganglio linfático con mayor riesgo de tener metástasis. El análisis anatomopatológico puede incluir multitud de cortes, y realizar técnicas inmunohistoquímicas, además de las tinciones de hematoxilina-eosina estándar. Permite realizar únicamente las linfadenectomías necesarias e identificar pacientes que van a requerir terapia adyuvante (7).

1.1.15 DEFINICIONES DE GANGLIO CENTINELA.

Resulta difícil fijar con claridad, exactitud y precisión la significación del concepto de ganglio centinela. La definición del ganglio centinela, debido a la utilización de diferentes técnicas en su localización y análisis, es un concepto que presenta una creciente confusión acerca de su significado exacto. Morton lo definió como "un ganglio centinela es el ganglio linfático inicial donde el tumor primario drena"

Debido a que el término "inicial" llevó a confusión, la definición fue posteriormente cambiada a "el ganglio centinela es el ganglio en el trayecto linfático directo del tumor primario". Desde los inicios de la técnica han existido multitud de procedimientos para la determinación del ganglio centinela. Tratándose de una técnica multidisciplinar, muchos investigadores han creado sus propias definiciones ajustadas a su experiencia y perspectiva, rivalizando con la definición de Morton. El cirujano holandés Olmo E. Nieweg ha publicado, en los últimos años, varios trabajos en los que se exponen los principales retos en la definición del ganglio centinela (7,8).

El ganglio centinela es el más próximo a tumor primario.

Algunos investigadores han definido el ganglio centinela como el más próximo al tumor primario. Se trata de una definición anatómica, que no tiene en cuenta la fisiología del drenaje linfático, y solamente es válida en el caso de que el ganglio linfático más cercano al tumor reciba directamente el drenaje linfático desde el tumor (8).

El ganglio centinela es todo ganglio que se tiña con el colorante inyectado.

Cuando se utilizan colorantes para la identificación del ganglio centinela, algunos cirujanos han propuesto que todos los ganglios linfáticos teñidos de azul deberían ser considerados como ganglios centinela. Los colorantes no son retenidos en los ganglios linfáticos, por lo que exigen rapidez en su detección y escisión, debido a que el colorante pasa a través de ellos y acaba tiñendo todos los ganglios en su camino. Esto exige en ocasiones extirpar multitud de ganglios linfáticos (8).

El ganglio centinela es el primero que se ve en la linfogammagrafia.

Realizar una imagen gammagráfica inmediatamente después de la inyección del radiotrazador permite visualizar el drenaje linfático y el ganglio centinela. Algunos investigadores han propuesto que el ganglio centinela es el ganglio linfático que primero se ve en la gammagrafia. Esta definición no tiene en cuenta la posibilidad de que dos ganglios puedan recibir el drenaje linfático directamente desde el lugar de la inyección, sin estar uno en la vía de drenaje del otro. En ocasiones se visualizan ganglios simultáneamente. Pueden existir varios conductos linfáticos que drenen a ganglios diferentes desde una localización muy próxima; el hecho de que uno de ellos se visualice antes que otros, no implica que el resto no sean ganglios centinela. Todos los ganglios que se encuentren en el drenaje directo del tumor tienen un riesgo alto de recibir células tumorales. Con esta definición tan limitada se pasan por alto muchos ganglios linfáticos y por tanto pueden no verse algunas metástasis linfáticas (8).

El ganglio centinela es aquel que mayor actividad radiactiva acumula.

Cuando se observan varios ganglios linfáticos en la linfogammagrafia, algunos autores consideran como ganglio centinela aquel que mayor actividad radiactiva presenta. Esta definición tiene muchos inconvenientes. Algunos ganglios linfáticos pueden dejar pasar mayor cantidad de la sustancia inyectada a través de ellos y puede que esta se acumule en un ganglio linfático que no reciba drenaje directo del tumor; de esta forma es posible que si únicamente se analiza el ganglio con mayor actividad radiactiva, se pasen por alto metástasis en ganglios con menor actividad radiactiva.

La cantidad de radiotrazador que recibe un ganglio linfático depende de muchos factores, como la cantidad de conductos aferentes y la velocidad del flujo. Además un ganglio linfático afectado por células tumorales puede tener dificultada la llegada de radiotrazador. En algunos estudios se ha demostrado que el ganglio linfático afectado por el tumor era el más radiactivo tan solo en el 60% de los casos en los que existía más de un ganglio con actividad radiactiva (8).

Otro punto a tener en cuenta es la medición de la actividad radiactiva, ya que si esta se hace mediante una imagen gammagráfica planar, es posible que el hecho de que un ganglio linfático se encuentre más cerca del detector de la gammacámara haga que la medición de la actividad sea errónea. Si dos ganglios linfáticos con la misma actividad radiactiva se encuentran a diferentes distancias del detector, se puede malinterpretar como más radiactivo el ganglio más cercano (8).

1.1.16 SUSTANCIAS UTILIZADAS EN LA IDENTIFICACIÓN DEL GANGLIO CENTINELA.

1.1.16.1 COLORANTES.

Los colorantes más utilizados en la detección del ganglio centinela son el azul de isosulfán, el azul patente V y el azul de metileno. Mediante la inyección de azul de isosulfán, Morton localizó el ganglio centinela en el 81.8% de los 237 territorios estudiados en pacientes con melanoma. El utilizado por Giuliano en 1994 fue inyectado en una solución al 1% en 174 pacientes con cáncer de mama, localizando el ganglio centinela en el 65.5% de las pacientes, dato que mejoró posteriormente.

Tras la inyección el colorante se une a las proteínas locales, especialmente a la albúmina y es absorbida por los linfáticos, lo que permite seguir el drenaje de la zona. Este colorante presenta efectos adversos, como la interferencia en las lecturas del pulsioxímetro, tatuaje de la piel e incluso se han descrito casos de naifilaxia. La incidencia de reacciones alérgicas varía entre el 1% y el 2% (8,9).

El azul patente V se utiliza en la biopsia selectiva del ganglio centinela en el Reino Unido. El mecanismo de unión a proteínas es muy similar al azul de isosulfán¹³⁴ y similares efectos adversos.

El azul de metileno es un compuesto verde oscuro cristalino que se transforma en azul oscuro cuando está en disolución. Este colorante se utiliza en procedimientos diagnósticos como la cromoendoscopia, la identificación del esófago de Barret y la valoración de fistulas vaginales. En 2001 el primer estudio publicado utilizando azul de metileno para la identificación del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama, alcanzó unas tasas de detección del ganglio centinela del 90%, resultado comparable con el azul de isosulfán y el azul patente. No obstante, el azul de metileno presenta también efectos adversos como la interferencia con el pulsioxímetro aunque en menor medida que otros colorantes. En nuestro medio, se trata de un colorante con una tasa de identificación similar al azul de isosulfán, teniendo en cuenta que es más accesible y mucho más barato; frente al azul de isosulfán (9).

1.1.16.2 RADIOTRAZADORES.

Tipos de radiotrazadores.

Históricamente el primer radiotrazador utilizado en la linfogammagrafía fue el Oro 198 (198Au) que comenzó a utilizarse en 1950 unido a un coloide y mostró acumulación en los ganglios linfáticos. Las partículas de oro eran muy pequeñas (3,5 nm), similares en tamaño al sulfuro coloidal de antimonio. En 1972 Vendrell-Tomé de la Universidad de Barcelona utilizó 198Au en suspensión coloidal para estudiar el drenaje linfático de la mama. Realizó linfogammagrafías mamarias a 250 pacientes; inyectando a nivel intraparenquimatoso a 50 pacientes en cada cuadrante de la mama y otras 50 a nivel subareolar. Prácticamente todas las pacientes presentaron actividad radiactiva en los

ganglios linfáticos de la axila salvo en las pacientes inyectadas en el cuadrante inferointerno, donde el 68% presentaron actividad axilar y el 86% en la mamaria interna.

El estudio se realizó con éxito a pesar de utilizar para las imágenes un gammógrafo lineal, equipo actualmente en desuso en los servicios de Medicina Nuclear (9).

La utilización de los radiotrazadores en la detección intraoperatoria del ganglio centinela comienza en 1993, cuando Alex utiliza sulfuro coloidal marcado con ^{99m}Tc para localizar el ganglio centinela en pacientes con melanoma. Para ello utiliza una sonda gammadetectora portátil. Actualmente en la mayoría de los centros se realiza una linfogammagrafía previa a la cirugía, cuyos principales objetivos son:

- Localizar el territorio linfático de drenaje.
- Determinar el número de ganglios centinela.
- Diferenciar los ganglios que se encuentran en la vía de drenaje directa e indirecta.
- Localizar los ganglios centinela que se encuentren fuera del territorio de drenaje habitual.
- Marcar sobre la piel la localización del ganglio centinela.

Se han utilizado multitud de radiotrazadores en la linfogammagrafía para la detección del ganglio centinela; la mayor parte de ellos marcados con ^{99m}Tc ; como los dextranos, la albúmina sérica humana y multitud de coloides. El trisulfuro de antimonio coloidal marcado con ^{99m}Tc es el más utilizado en regiones como Australia. En Norteamérica se utiliza más frecuentemente el sulfuro coloidal marcado con ^{99m}Tc y en Europa los más utilizados son los nanocoloides de albúmina menores de 80 nm marcados con ^{99m}Tc , aunque se han utilizado muchos otros. La visualización del ganglio centinela depende del transporte del trazador utilizado desde el lugar de la inyección a los ganglios linfáticos. Cuando las partículas radiomarcadas alcanzan el ganglio linfático son fagocitadas por los macrófagos y retenidas. Existen varios aspectos importantes en este proceso, como son, el tamaño y número de las partículas, y la dosis inyectada.

Las partículas muy pequeñas viajan a través de los ganglios linfáticos tan rápido que no es posible detectarlas. Las partículas menores de 5 nm pueden penetrar por las membranas de los capilares y alcanzar el torrente sanguíneo, mostrando captación en bazo e hígado. Las partículas mayores de 100 nm pueden quedar atrapadas en el espacio intersticial y no alcanzan el sistema linfático. Debido a la poca migración que presentan estas partículas grandes pueden subestimar el número de ganglios centinela y, además, los que son visibles, lo son de una manera muy tenue. Las partículas con tamaños comprendidos entre 10 y 50 nm son las que se consideran óptimas para la visualización de los ganglios linfáticos. Las partículas más pequeñas son fagocitadas de manera menos eficiente por los macrófagos y pasan a otros ganglios en un segundo escalón. Estos ganglios no centinela o de segundo escalón dificultan la identificación de los ganglios centinela. Los tamaños de las partículas más frecuentemente utilizadas se representan en la Tabla 7 (modificada de Nieweg y cols.).

99mTc-Albúmina sérica humana.	2-3 nm
99mTc-Dextrano.	2-3 nm
99mTc-DTPA-manosil dextrano.	6-8 nm
99mTc-Sulfato de antimonio.	3-30 nm
198Au-Coloide.	5-30 nm
99mTc-Sulfuro coloidal filtrado.	15-50 nm
99mTc-Nanocoloides de albúmina.	5-80 nm
99mTc-Coloide de renio.	50-100 nm
99mTc-Sulfuro coloidal.	100-400 nm
99mTc-Fluoruro de estaño.	50-600 nm
99mTc-Fitato de estaño.	200-1000 nm
99mTc-Microcoloide de albúmina.	200->1000 nm

El segundo factor que influye en la identificación del ganglio centinela es el número de

partículas inyectadas y su concentración. La fagocitosis de los macrófagos mediada por receptores puede mejorar si se aumenta el número de receptores activados. Teniendo esto en cuenta, si se modifica la concentración de ^{99m}Tc -nanocoloides reduciendo el volumen de inyección de 4 ml a 2 ml aumenta la actividad radiactiva en los ganglios en la mayoría de pacientes con cáncer de mama, si bien aumenta la visualización de trayectos linfáticos (9,10).

El tercer factor es la dosis inyectada. Entre 40 y 80 MBq parece ser la dosis ideal en el melanoma, y entre 60 y 80 MBq si la cirugía se realiza el día después de la inyección.

Se pueden utilizar dosis similares en los carcinomas de pene y vulva, donde la inyección es también superficial. En el cáncer de mama se precisan dosis mayores de 100 MBq si la inyección es intraparenquimatosas. Se ha calculado que el riesgo de no identificar el ganglio centinela disminuye progresivamente al aumentar la dosis inyectada desde 60 MBq a más de 120 MBq¹⁴⁶. También es posible incrementar la actividad específica del radiotrazador, aumentando de esta forma la actividad en los ganglios centinela. Hasta la fecha existen publicados dos casos de reacciones alérgicas a los radiotrazadores, en concreto a los nanocoloides de albúmina. En ambos casos se trató de una reacción transitoria en la piel (urticaria), que presentó buena respuesta a los corticoides tópicos. No obstante es necesario conocer si el paciente tiene antecedentes de hipersensibilidad a los productos de la albúmina humana para evitar potenciales reacciones anafilácticas (10).

En 2013 en Colima Mex. Se llevó a cabo el Consenso Mexicano de cáncer mamario en el cual se concluyó que la biopsia del ganglio centinela es actualmente un método preferido para estadificar los ganglios linfáticos axilares clínicamente negativos, siempre y cuando el equipo de trabajo (cirujano, patólogo y médico nuclear) tenga experiencia en este método y la paciente sea candidata apropiada. El mapeo linfático con linfadenectomía del ganglio(s) centinela(s) es un procedimiento seguro y asequible, suficientemente maduro, ya que ya que ha soportado variaciones en la técnica y ha

mostrado incrementar la seguridad de la estadificación al hacer un análisis patológico detallado. Tiene menor morbilidad que la disección ganglionar de axila y ofrece cifras comparables a este procedimiento en cuanto a control local. Como todo nuevo procedimiento multidisciplinario, en el que participan cirujano, patólogo y medico nuclear, se requiere superar una curva de aprendizaje del equipo de trabajo y evaluar la seguridad del procedimiento (a menos 20 procedimientos efectuados con mas de 90 % de identificación del ganglio(s) centinela(s) y menos del 5% de falsos negativos).

Recomendaciones para la realización de mapeo linfático e indicaciones:

- 1.- El mapeo linfático y la linfadenectomía del GC se podrá efectuar solo cuando el diagnostico de cáncer mamario se haya confirmado por biopsia previa.
- 2.- El mapeo linfático y la linfadenectomía del GC está indicado en todos aquellos canceres de mama que no tengan adenopatías axilares palpables y que sean:
 - tumores invasores no >5cm
 - no está indicado en tumores multicéntricos
 - en pacientes tratados con quimioterapia u hormonoterapia neoadyuvante solo deberá efectuarse bajo estricto protocolo de investigación.
- 3.- La evaluación transoperatoria de GC debe realizarse citológicamente (por aposición o impronta) o en cortes congelados (el estudio definitivo se efectuara en cortes seriados). El empleo de inmonohistoquímica (citoqueratinas) en el ganglio centinela es deseable pero no indispensable.
- 4.- En todas las pacientes con estudio de GC positivo a metástasis en el transoperatorio deberá realizarse disección de la axila. En casos de GC con micrometastasis ($> 0.2\text{mm}$ y $< 2\text{mm}$) detectados en el estudio histopatológico definitivo, existe controversia sobre el tratamiento adecuado de la axila. El único estudio aleatorizado no demostró beneficio en supervivencia al hacer disección de axila por lo que se sugiere individualizar cada caso y tomar en cuenta las terapias adyuvantes; se aconseja consultar los

normogramas de MSKCC, Stanford y Tenon para determinar el riesgo de invasión a otros ganglios de la axila y discutir con la paciente el beneficio y la morbilidad de completar la disección axilar.

5.- En todos los casos en que no se logre identificar el GC con el mapeo linfático debe practicarse la disección de axila.

6.- En caso de captación del colorante en situación extraaxilar, en ganglios de cadena mamaria interna, supraclaviculares o infraclaviculares, evidentes en la linfografía o gamasonda, solo deberá efectuarse el abordaje y extirpación de estos ganglios si el estudio transoperatorio de los ganglios axilares es negativo.

7.- Se podrá efectuar el mapeo linfático con colorante azul patente con radioisótopo o combinación de ambos. La técnica combinada es lo ideal, pero no indispensable. El sitio de la inyección(periareolar o peritumoral) de estos productos será elección del grupo de trabajo. El colorante se debe inyectar 10 a 15 min antes del inicio de la cirugía. El colorante conlleva un riesgo de 1-2% de inducir reacción anafiláctica; la premedicación con hidrocortisona 100 mg , difenhidramina 50 mg disminuye este riesgo.

8.- La linfocintigrafía previa es deseable, pero no indispensable. El tipo de coloide lo seleccionara el grupo de trabajo de acuerdo con los estándares de cada institución.

9.- Está contraindicada la biopsia de ganglio centinela con colorante en pacientes embarazadas con cáncer de mama por el riesgo de reacción anafiláctica. Los estudios recientes con el uso de radionuclido no han demostrado riesgo para el feto, aunque son estudios limitados en número, por lo que se recomienda discutir el tema con la paciente

10.- Es contraindicación relativa en pacientes con cirugía previa en la mama o axila que modifique el drenaje linfático o en quienes el tumor este ubicado cerca de la axila (11).

Guías de indicaciones de la BSGC en el cáncer de mama.

Situación clínica	Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESPM), 2006 ¹⁰	Nivel de evidencia	Sociedad Americana de Oncología Médica (ASCO), 2005 ¹¹	Nivel de evidencia
T1-T2	Recomendado si ≤ 3 cm	Buena	Aceptable	Buena
T3-T4	No recomendado	Insuficiente	No recomendado	Insuficiente
Tumores multifocales	Aceptable		Aceptable	
Tumores multicéntricos	Aceptable	Limitada	Aceptable	Limitada
Carcinoma inflamatorio	No recomendado		No recomendado	
DCIS con mastectomía	Aceptable		Aceptable	
DCIS sin mastectomía	Aceptable si: - alto grado - comedonecrosis - ≥ 4 cm	Insuficiente	Aceptable si: - Sospecha de microinvasión - ≥ 5 cm	Insuficiente
Biopsia escisional previa	Aceptable si hace < 1 mes		Aceptable	Limitada
Ante cirugía	Aceptable		Aceptable	Limitada
Previa a quimioterapia	Aceptable	Buena	Aceptable	Limitada
Post quimioterapia	No recomendado	Sólo como ensayo clínico	No recomendado	Insuficiente
Embarazo	No recomendado	Insuficiente	Aceptable	Limitada
Cirugía mamaria de aumento o reducción de volumen	No recomendado	Insuficiente	No recomendado	Insuficiente
Detección previa de GC	No recomendado	Insuficiente		
Cirugía axilar previa	Contraindicado		No recomendado	Limitada
Radioterapia axilar previa	Contraindicado			
Diagnóstico citológico de infiltración ganglionar	Contraindicado			
Obesidad	Aceptable		Aceptable	Limitada
Edad avanzada	Aceptable		Aceptable	Limitada

Tabla 4. Guías de Indicaciones de la BSGC en el cáncer de mama.

1.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

Se ha realizado mapeo linfático en diferentes poblaciones de pacientes con cáncer de mama temprano (EC I y II) (11-16). Se han realizado estudios desde 20 a 400 pacientes (12-17), en los que se ha reportado tasa de identificación de GC que van de 70-95% (11-16). La técnica con colorante, radiotrazador ó ambas son utilizadas ampliamente,

reportando mayor efectividad al ser combinadas con colorante y radiotrazador, aumenta hasta 95-97%(11-17) la eficacia, comparado con solo colorante 85-93% (11-16). Se ha descrito que la técnica tiene un beneficio en disminuir la morbilidad comparada a la causada por la disección radical de axila (linfedema, disestesias, seromas, neuropatías)(11-17). Se ha validado usar una sola técnica, como el colorante azul patente (por su mayor disponibilidad y bajo costo) ya que el beneficio de realizar la técnica de GC afecta directamente a disminuir morbilidad si no se realiza DRA (11).

La aplicación periareolar ó peritumoral del colorante depende de la experiencia del grupo quirúrgico y sin diferencia significativa en los resultados reportados en análisis multivariado (13) sin afectar la eficacia ni riesgo para aumentar numero de falsos negativos, factores que si afectaron para recurrencia de enfermedad fue obesidad, tumor en cuadrante superior externo, histología ductal invasor, experiencia del cirujano (menos de 5 casos realizados), tumor primario encontrarse en cuadrantes internos (13).

Es recomendando por lo tanto la biopsia con aguja gruesa (trucut) para el diagnóstico del cáncer mamario (11-15) y en etapas tempranas con el beneficios de tener la oportunidad de realizar un solo procedimiento diagnostico que no afecte el tumor y se pueda realizar con fines curativos planeando cirugía conservadora resuelva el problema en pacientes que se confirme no existir enfermedad axilar (11-17).

La curva de aprendizaje se ha reportado con mayor detección de GC en cirujanos que han practicado más de 5 procedimientos, la curva de aprendizaje posterior a 20 casos en una unidad valida el dominar la técnica y poder seguir realizando el procedimiento, la eficacia de detección de GC es reportada de 75-95% (11-16).

El numero de GC identificados por la series va de 1.5-2.8 rango de identificación con un mínimo de 1 y máximo hasta 5 GC por paciente (11-16). El porcentaje de GC identificados como positivos a metástasis ocurre dentro del rango encontrado en las series reportadas que van desde 20% - 35% (11-16), los ganglios que presentaron

metástasis en relación con la axila disecada es 10-35% del total de GC identificados (11-16).

GC metastásicos y en DRA es descrito de 10-20% (11-16). El beneficio de encontrar enfermedad metastásica en etapas tempranas puede ser menor en las pacientes de etapas clínicas I de 5-10% (11) siendo un beneficio comparado al evaluar pacientes en quienes se les realizó solamente GC una morbilidad de 25% y en las pacientes con DRA de 70% siendo evidente la disminución de la morbilidad en el grupo de solo GC(18).

El número promedio de ganglios de axila disecados en la DRA en número es de 11-30 ganglios disecados de la axila por paciente (11-16). La relación para determinar la concordancia de la técnica entre GC positivos y DRA positiva ó negativa a metástasis, es de utilidad para determinar la eficacia del estudio, el índice de detección de GC, lo reportado en la literatura es de 83-100% (11-16). Es requerido para una etapificación correcta que se disequen mínimo 10 ganglios axilares y GC idealmente 3 (11-16) información que ayudara a establecer el tratamiento correcto para cada paciente (11).

El tratamiento con mayor frecuencia es cirugía conservadora de 65-90% y de 10-35% de cirugía radical (11-16). El nivel de detección de GC va de 55-75% en nivel I, de 45-25% en el nivel II y en nivel III de 0-3% (11-16).

Uno de los riesgos de la técnica de GC es diagnosticar pacientes sanas por los resultados de la técnica y que tengan enfermedad, siendo estos los casos Falsos Negativos, donde se determina que el procedimiento terapéutico aplicado a la paciente es suficiente y curativo, lo que repercute en su pronóstico pues son subetapificadas y subtratadas repercutiendo a disminuir su sobrevida y riesgo mayor de recurrencias locales y sistémicas (11-17), la tasa de falsos negativos es reportada de 0-12%(12-17).

Trabajos de ganglio centinela en etapas tempranas I y II

AUTOR	# de Pacientes.	Técnica de mapeo.	% de detección	% De precisión	Promedio de GC	% de GC(+)	Tamaño de GC (cm)	# de ganglios prom. X DRA	(%) (+) a mets De la DRA	Tx qx (CC/MR)	Nivel axilar de BERG	Edo. Menop. (%)	% de falsos negat.
Giuliano 1997	107	color	94	100	1.8	67	0.5-1.5	12.5	26	CC-82 MR-16	I-69 II-31 III-0	Post-57 Pre-43	0% (0/42)
Veronesi 1997	163	gamma	98	98	1.4	38	0.5-2.0	13.5	28	CC-81 MR-19	I-85 II-35 III-0	Post-45 Pre-55	5% (4/85)
Guenther 1997	145	color	71%	97	—	43	0.4-2.0	11.9	25	CC-83 MR-17	I-81 II-19 III-0	Post-55 Pre-45	10% (3/31)
Krag 1998	443	gamma	91	97	2.6		0.3-2.5	12.1	29	CC-84 MR-16	I-83 II-17 III-0	Post-56 Pre-44	11% (13/114)
Lucci 2007	891	Color Gamma Combinados	94	96	2.3	39	3-2.0	14.9	27	CC-87 MR-13	I-72 II-28 III-0	Post-53 Pre-47	3.7% (32/891)

Tabla 5. Trabajos de ganglio centinela en etapas tempranas I y II. GC: ganglio centinela, DRA: disección radical de axila, CC: cirugía conservadora, MR: mastectomía radical, BERG: niveles axilares I, II, III.

2 JUSTIFICACIÓN

Estadificar correctamente el cáncer de mama, determinar el pronóstico de la enfermedad, tomar decisión respecto al vaciamiento o no de la axila. evitando así la morbilidad del procedimiento.

3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el Centro Medico Nacional Manuel Avila Camacho en el servicio de Oncología en el Modulo de Tumores de mama se realiza cotidianamente mastectomías con vaciamiento axilar completo en el cual muchas de las veces son negativos los ganglios a metástasis en cáncer de mama en etapas tempranas. En la actualidad se empieza a utilizar un mapeo linfático con colorante azul patente el cual ha dado resultados en la decisión del vaciamiento axilar previniendo las secuelas (linfedema, disestesias, parestesias, dolor).

4 PREGUNTA CIENTÍFICA

¿Porqué se quiere hacer el mapeo linfático ?

Para aplicar la técnica de GC en las pacientes con criterios de inclusión, determinar el estado ganglionar axilar, poder tener información del resultado histopatológico para realizar la disección radical de axila en los casos en que sea positivo a metástasis en GC.

La pregunta es:

¿Hay mapeo linfático con colorante azul patente para la detección por biopsia selectiva del ganglio centinela en cáncer de mama en etapas tempranas I y II en el servicio de Oncología de UMAE HE CMN IMSS MAC PUEBLA?

5 HIPÓTESIS

No se propone por ser un trabajo descriptivo.

6 OBJETIVOS

6.1 OBJETIVO GENERAL

Realizar el mapeo linfático axilar y técnica de ganglio centinela con colorante azul patente en cáncer de mama etapas I y II.

6.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

1.- Establecer la relación entre el resultado del estudio histológico del ganglio centinela y su correspondencia con el estatus ganglionar axilar así como las principales

características clínicas de las pacientes (edad, estado menopáusico, tamaño, localización del tumor, tipo histológico del tumor, manejo quirúrgico, estado axilar al diagnóstico)

2.- Determinar Índice de detección de él o los GC con el mapeo linfático con colorante azul patente en pacientes con cáncer de mama etapas I y II

3.- Determinar el número de pacientes falsos negativos del grupo en estudio con el reporte histopatológico de GC y DRA en pacientes con cáncer de mama etapas I y II

4.- Describir las características de los ganglios centinelas y los ganglios de la linfadenectomía axilar.

7 MATERIAL Y MÉTODOS.

7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

7.1.1 TIPO DE ESTUDIO.

Estudio descriptivo.

7.1.2 CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO.

Descriptivo, observacional, transversal y prospectivo.

7.2 UBICACIÓN ESPACIO-TEMPORAL.

El estudio se llevó a cabo en el Centro Médico Nacional Manuel Ávila Camacho Hospital de Especialidades Puebla, en el periodo octubre 2011 a septiembre de 2012.

7.3 UNIVERSO DE TRABAJO.

7.3.1 POBLACIÓN FUENTE.

Mujeres de 25 a 75 años afiliadas al IMSS atendidas en CMNMAC Hospital de especialidades Puebla.

7.3.2 POPLACIÓN ELEGIBLE.

Mujeres de 25 a 75 años con diagnóstico histopatológico de Cáncer de mama infiltrante afiliadas al IMSS atendidas en CMNMAC Hospital de especialidades Puebla.

7.4 CRITERIOS DE SELECCIÓN.

7.4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Pacientes con cáncer de mama infiltrante, estadio I o II (tamaño tumoral hasta 3,5cm), con axila homolateral clínica y radiológicamente negativa.
- Pacientes con cáncer de mama que previamente firman hojas de consentimiento informado.

7.4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Pacientes con cáncer multifocal o multicéntrico, independientemente de la afectación clínica axilar.
- Pacientes embarazadas o en periodo de lactancia con cáncer de mama.
- Pacientes con cirugía o radioterapia previa sobre la mama afecta.
- Pacientes con cirugía previa de axila en estudio
- Imposible localización del tumor por palpación o estereotaxia.

7.4.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

- Pacientes que se perdieron en el seguimiento por cualquier motivo
- Pacientes en los que se aplicó azul patente y no fue identificado el ganglio centinela.

7.5 ESTRATEGIAS DE MUESTREO.

7.6 TAMAÑO DE LA MUESTRA.

El tamaño de la muestra será a conveniencia del investigador.

7.7 TIPO DE MUESTREO.

El muestreo será consecutivo no probabilístico, la muestra estará determinada por todos los pacientes que reúnan los criterios de selección, quienes serán incluidas en forma consecutiva una tras otra sin ceguedad.

7.8 VARIABLES.

7.8.1 VARIABLES DEPENDIENTES.

- Resultado histológico del ganglio centinela (negativo/positivo)

- Resultado histológico de la linfadenectomía axilar (negativa/positiva)

7.8.2 VARIABLES INDEPENDIENTES.

- Edad de la paciente (años)
- Estado menopáusico (premenopausica/postmenopausica)
- Localización del tumor
- Mama (derecha/izquierda)
- Cuadrante (superoexterno, superointerno, inferointerno, inferoexterno, central)
- Tipo histológico (ductal, lobulillar, otros)
- Grado histológico del tumor (I, II, ó III)
- Tamaño del tumor (cm)
- Estado ganglionar al diagnóstico (negativo/positivo)
- Tipo de cirugía (conservadora /radical)
- Identificación del ganglio centinela (negativa/positiva)
- Número de ganglios centinelas y de linfadenectomía

7.9 DEFINICIÓN CONCEPTUAL

- Ganglio Centinela negativo:** Ganglio linfático teñido de azul que al estudio microscópico es negativo a metástasis.
- Ganglio Centinela positivo:** Ganglio linfático teñido de azul y que presenta metástasis a grupos de células mayor a 2 mm, en una sección transversal histológico del ganglio linfático.
- Diseccción Radical de Axila negativa:** ganglios axilares niveles I y II de Berg que al ser disecados y a la sección trasnversal histológico es negativo a metástasis.
- Diseccción Radical de Axila positiva:** ganglios axilares niveles I y II de Berg que al ser disecados y a la sección trasnversa histológico es positivo a metástasis

7.10 DEFINICIÓN OPERACIONAL

- **Ganglio Centinela negativo:** GC (-)
- **Ganglio Centinela positivo:** GC (+)
- **Disección Radical de Axila negativa:** DRA(-)
- **Disección Radical de Axila positiva:** DRA(+)
- **Ganglio Centinela negativo:** GC (-) 1er. Reelevó ganglionar sin enfermedad metastásica confirmada por reporte histopatológico..
- **Ganglio Centinela positivo:** GC (+) 1er. Reelevó ganglionar con enfermedad metastásica confirmada por reporte histopatológico.
- **Disección Radical de Axila negativa:** DRA(-) confirmada por reporte histopatológico negativo a enfermedad metastásica.
- **Disección Radical de Axila positiva:** DRA(+)(-) confirmada por reporte histopatológico negativo a enfermedad metastásica.
- **Numero de ganglios centinelas:** el o los ganglios detectados con colorante azul patente como primer reelevó.
- **Numero de ganglios de la disección radical de axila:** los ganglios de la región axilar niveles I y II de BERG que se localizan: nivel I por debajo del musculo pectoral menor y nivel II por detrás del musculo pectoral menor. Idealmente reeridos como mínimo de 10 y pueden detectarse hasta 30 ganglios como total de la DRA.
- **Edad:** número de años cumplidos por paciente al momento del estudio
- **Niveles de BERG:** descritos para dividir la axila en nivel I ó superficial por debajo de musculo pectoral menor, nivel 2 ó profundo por detrás del musculo pectoral menor y nivel 3 ó supracalvicular.

7.11 TABLAS DE VARIABLES.

7.11.1 VARIABLES DEL ESTUDIO

VARIABLES	TIPO	ESCALA	UNIDAD DE MEDICIÓN	EQUIPO
Linfadenectomía axilar	Cualitativa	Nominal binaria	Negativa/positiva	Qx
Ganglio centinela metastásico	Cualitativa	Nominal binaria	Negativa/positiva	Qx
Ganglios centinelas (#)	Cuantitativa	Discreta	# de ganglios	PATOLOGIA
Tamaño de ganglios.	Cuantitativa	Continua	cm	PATOLOGIA
Nivel de Berg de localización de GC	Cualitativa	Ordinal	1, 2, 3	Record quirúrgico
Consistencia	Cualitativa	Nominal binaria	Blanda/solida	Record quirúrgico

Tabla 6. Variables del estudio

7.11.2 VARIABLES POBLACIONALES (DEMOGRÁFICAS)

VARIABLE	TIPO	ESCALA	UNIDAD DE MEDICIÓN	EQUIPO
EDAD	CUANTITATIVA	DISCRETA	Años	HOJA DE RECOLECCION DE DATOS
GENERO	CUALITATIVA	NOMINAL BINARIA	MASCULINO / FEMENINO	HOJA DE RECOLECCION DE DATOS
ESTADO MENOPAUSICO MENSTRUACION	CUALITATIVA	NOMINAL BINARIA	(SI/NO)	HOJA DE RECOLECCION DE DATOS
OBESIDAD	CUALITATIVA	NOMINAL BINARIA	SOBREPESO/ OBESIDAD	IMC

Tabla 7. Variables poblacionales (Demográficas)

7.11.3 VARIABLES COMPLEMENTARIAS (CONFUSORAS)

DIAS DE ESTANCIA	CUANTITATIVA	DISCRETA	DIAS	HOJA DE RECOLECCION DE DATOS
LATERALIDAD MAMARIA	CUALITATIVA	NOMINAL BINARIA	DER/IZQ	HOJA DE RECOLECCION DE DATOS
CUADRANTESDE MAMA	CUALITATIVA	NOMINAL NO BINARIA	CSE, CSI,CH, CIE, CENTRAL	HOJA DE RECOLECCION DE DATOS
TAMAÑO DEL TUMOR	CUANTITATIVA	CONTINUA	0.1-3.5	HOJA DE RECOLECCION DE DATOS
TIEMPO QUIRURGICO	CUANTITATIVA	DISCRETA	MINUTOS	HOJA DE RECOLECCION DE DATOS
VARIEDAD HISTOLOGICA	CUALITATIVA	NOMINAL NO BINARIA	DUCTAL , LOBULILLA R Y OTROS	PATOLOGIA
DIABETES MELLITUS TIPO 2	CUALITATIVA	NOMINAL BINARIA	SI/NO	LABORATORIO
HIPERTENSION ARTERIAL	CUALITATIVA	NOMINAL BINARIA	SI/NO	BAUMANOMETRO

Tabla 8. Variables complementarias (Confusoras)

7.12 MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.

7.12.1 FUENTES DE INFORMACIÓN.

Las variables de interés se coleccionarán en una hoja de recolección de datos, diseñada especialmente el investigador.

7.12.2 INSTRUMENTO DE MEDICIÓN.

Servicio de patología de la unidad

7.12.3 VALIDEZ Y CONSISTENCIA.

Con la utilidad de la table de 2x2 se determinara la eficacia y seguridad de la técnica y sus resultados

7.13 TÉCNICA Y PROCEDIMIENTOS.

Se formará la población en estudio con base en los criterios de selección, se seguirá la técnica de procedimiento del estudio, se obtendrá la información requerida, la cual se analizará e interpretará para la redacción del documento final.

7.13.1 ESTRATEGIA DE TRABAJO.

1. Autorización bajo consentimiento informado, biopsia de ganglio centinela con azul patente.
2. Inyección de 1 ml de colorante azul patente a nivel de plexo sub areolar, a los pacientes en estudio.
3. Ingresan a través de linfáticos.
4. Masaje en la glándula mamaria por 5 min.
5. Se procede a realizar asepsia y colocación de campos estériles en sitio quirúrgico.
6. Esperamos un tiempo de 15 minutos desde la aplicación del colorante.
7. Se Incide la axila a nivel de fascia clavipectoral, se identifica el conducto linfático aferente teñido de azul el que nos lleva hasta el ganglio centinela.
8. Se buscan el o los ganglios linfáticos teñidos de azul y son removidos.
9. Se envían para estudio histopatológico definitivo y dependiendo del reporte se decide realizar disección de ganglios axilares niveles de forma diferida.

7.14 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Para describir las características de la población en estudio de las variables paramétricas se calcularán estadística descriptiva.

A los resultados de las variables en estudio que sean no paramétricas se les calculará porcentajes y razones.

Para el análisis descriptivo, las variables de naturaleza cuantitativa se expresan como media, desviación típica, mínimo y máximo. Y para la descripción de las variables cualitativas se calculo su frecuencia y porcentaje relativo de la población.

Se diseñaron tablas de contingencia (tabla 2x2) para calcular sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (vpp), valor predictivo negativo (vpn) y precisión diagnóstica de la técnica, acompañados de la estimación del IC del 95%)

Se estableció la relación entre el resultado histológico del ganglio centinela, su correspondencia con el estado ganglionar axilar y las características clínicas de las pacientes.

Se comparo el numero de ganglios centinelas y los ganglios axilares no GC extirpados en las pacientes.

8 LOGÍSTICA.

8.1 RECURSOS HUMANOS.

Investigador, asesores experto y metodológico.

8.2 RECURSOS MATERIALES.

Procesador de datos y material didáctico, Colorante azul patente (clave 070 589 001 00201) que se encuentra en el cuadro básico del instituto , procesador de datos y material didáctico.

8.3 RECURSOS FINANCIEROS.

Solventados por el investigador.

8.4 CONSIDERACIONES ÉTICAS Y DE BIOSEGURIDAD.

Se tendrá confidencialidad en el manejo de los datos y se respetarán los principios establecidos por la Ley General de Salud. No existe maniobra alguna que afecte a las pacientes y por lo tanto no necesita de consentimiento informado.

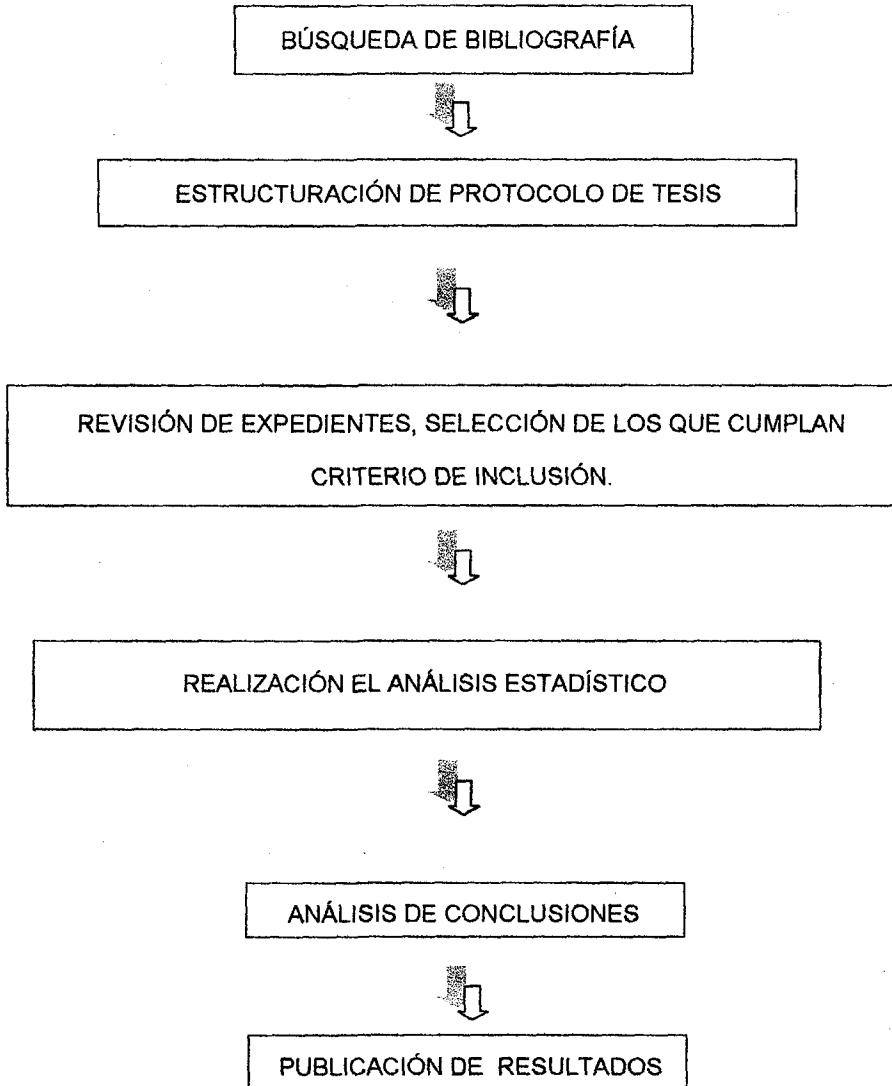
9 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

GRÁFICA DE GANTT.

ACTIVIDADES	2011		2011	2012		2012	2013	2014
	Mar-abril	Mayo-jun.	Julio-dic.	enero-feb-mar-abr-mayo-jun	Agost-sep-oct-nov-dic	Agosto-Nov.	Dic. Enero	Febrero
Elaboración y aceptación de protocolo	Xxxx	XX						
Recolección de información		xx						
Organización de información			Xxxx xx	XXXX XX				
Análisis de información					XXXX XX			
Procesamiento de información						XXXXX XX		
Elaboración de documento preliminar							XXXX	
Presentación final								XXX

Tabla 9. Cronograma de actividades

10 FLUJOGRAMA.



11 RESULTADOS

11.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Selección de pacientes

Se estudiaron de forma prospectiva, entre octubre 2011 a Septiembre 2012 a 22 pacientes mujeres con cáncer de mama en etapas I y II, seleccionadas de forma consecutiva entre las atendidas en nuestra unidad que cumplieran los criterios de inclusión. De ellas 2 no se logro identificar ganglios centinelas. Como describe tabla 1.

- Total de casos: 22
- Total de pacientes: 20
- Promedio de edad: 55.5
- Rango de edad: 25-80
- Premenopausicas: 6
- Postmenopausicas: 14
- Método diagnóstico:
 - Auto detección: 16
 - Mastografía LNP: 4
- Cirugía : 20
- Tiempo Qx: 112.5 min.
 - Cirugía conservadora: 16
 - Mastectomía : 4

Características clínicas

Las principales características clínicas de las pacientes al momento del estudio se describen en el cuadro siguiente:

Análisis descriptivo: Características clínicas de pacientes.

NOMBRE	FECHA DE CX	EDAD			LATERALIDA D		CUADRANTES										TUMOR CI / Pat				
		< 40	40-60	> 60	IZQ.	DER.	SI	II	SE	IE	ILS	ILI	ILE	ILInt	RA	T1m	T1a	T1b	T1c	T2	
	GC (-)1RA 1/2																				
CSMP	28/11/2012		48		XX								XX						C/P		
FSG	30/11/2012			72	XX		XX												C/P		
MLI	03/12/2012			62		XX				XX					P				CI		
MVI	07/12/2012		48			XX	XX												C/P		
PSG	26/12/2012			69	XX				XX										CI	P	
RJE	30/01/2013			63		XX	XX										C/P				
FHMI	16/01/2013		44		XX						XX									C/P	
CMMG	21/02/2013		58		XX					XX							P			CI	
FBL	06/03/2013		42		XX									XX	C/P						
	GC(-)2DA ½																				
JMA	11/03/2013			64	XX						XX									C/P	
MBMA	03/04/2013		52			XX		XX									P	CI			
CVOK	12/04/2013		41			XX				XX										C/P	
TXJ	06/05/2013		56		XX					XX										C/P	
PLC	03/06/2013		52		XX		XX											P	CI		
CyPME	02/08/2013			70	XX					XX										C/P	
	GC (+)1RA ½																				
ESMC	30/11/2012			69	XX					XX								P	CI		
	GC(+)2DA ½																				
MBT	01/04/2013		41		XX					XX										C/P	
BMBO	17/05/2013	25			XX						XX									C/P	
HDMIE	30/05/2013		55			XX				XX								P	CI		
GVMC	25/07/2013			80	XX					XX									C/P		

Tabla 10. Análisis descriptivo: Características clínicas de pacientes.

Edad y estado menopáusico

Las pacientes tenían una edad media de 55.82 con un rango comprendido entre 25 y 80 años (desviación típica 12.84). Por grupos de edad, la distribución de las mujeres fue la siguiente: 1 tenía entre 20 y 30ª, 6 entre 40 y 50ª, 6 entre 51 y 60, 6 entre 71 y 80ª. Por lo tanto 21 mujeres se encuentran mayores de 40ª. Y solo 1 es menor de 30ª. (Ver tabla 10)

En relación con el estado menopáusico: 14 (63.6%) mujeres eran postmenopausicas y 6 (37.3%) premenopausicas (ver tabla 1).

Evaluación clínica de mama y axila

- El tumor primario se localizó la mama derecha en 30% (7) de pacientes y en la mama izquierda 70% (15)
- La situación del tumor fue en cuadrantes superoexternos en mama izquierda 42.8%, mama derecha 33.3%, en cuadrantes superior interno 14.2% en mama izquierda y mama derecha 33.3% , el cuadrante inferior externo 7.1% en mama izquierda y 16.8% en mama derecha, en interlinea de cuadrantes externos la mama izquierda 7.1% y mama derecha 0% , el cuadrante inferior interno 15.5% la mama derecha y la mama izquierda 0%. La línea intercuadrantes superiores fue de 21.3 % en la mama izquierda y 0% en la mama derecha.
- Respecto a la exploración clínica, el tamaño medio del tumor primario fue de 31mm (desviación típica 10.2) con un mínimo .9cm y máximo de 4.1cm.
- Inicialmente los 22 pacientes presentaron axila clínicamente negativa (100%)sin tener que realizar ultrasonido para criterio de inclusión de estudio.
- En 20 de las 22 pacientes se obtuvo información para correlación clínico-patológica de ganglios centinelas y los ganglios de la disección radical de axila.

- De las pacientes realizada la disección selectiva del ganglio centinela las etapas clínicas fueron 8 (36.3%) EC IIA, 10 (45.4%) EC IA y 2 (9.09%) EC 0.(ver tabla 10)

Características histológicas del tumor primario

- El tipo histológico más frecuente fue el carcinoma ductal infiltrante que representaba un 72.7% (16 pacientes), seguido del carcinoma lobulillar infiltrante en un 13.6% de los casos, (3 pacientes) y mixto 0-04% (1).
- Según su diferenciación histológica 15 tumores eran de grado I o bien diferenciado, 3 grado II o moderadamente diferenciado y grado III o pobremente diferenciado 2. En ningún caso no se determinó la graduación histológica.
- El estado de los receptores hormonales fue de 16 pacientes positivos (72%), 4 triples negativos (18.1%) y 2 que expresaron Her 2 neu (9.09%).
- El Ki-67 no fue tomado en todos los pacientes, solo 10 de los cuales en 2 fue negativo y menor de 20% en 6 y solo 1 mayor de 20%. En 10 casos no se realizó.

Tratamiento quirúrgico

Se realizó cirugía conservadora (tumorectomía) en 16 pacientes (72%) y en 4 pacientes (18.1%) cirugía radical (mastectomía radical modificada tipo Maden) (ver tabla 1)

En todas las pacientes se practicó disección radical de axila de los niveles I y II de Berg. El número medio de ganglios linfáticos extirpados en la DRA, incluido el GC era de 12.9 (desviación típica 4.1) con un rango entre 3 y 24 ganglios. Solo 1 paciente tuvo menor de 10 ganglios resecados. En solo 2 pacientes el número de ganglios fue mayor de 20 (21 en uno y 24 en el otro).(fig.9)

Distribución en niveles axilares de BERG de localización de GC.

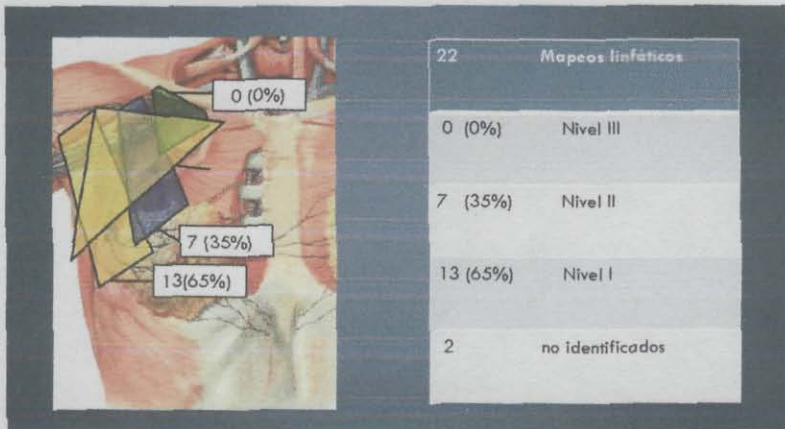


Figura 9. Distribución en niveles axilares de BERG de localización de GC.

Análisis de GC (+) y DRA (+)

NO. DE AXILAS (DRA) +	3
No. De ganglios linfáticos GC+DRA	15 +11+11= 37
No. De GCs.	3+3+1 =7
Tumor positivo	11+6+3 = 20
No. De No GCs.	0
Tumor positivo	0

Archivo Clínico CMN HAE IMSS Puebla

Figura 10. Análisis de GC (+) y DRA (+)

Biopsia selectiva del ganglio centinela

En la tabla se presenta la tabla de contingencia (tabla 2x2) de la población total y de los grupos de pacientes con axila clínicamente negativa así como los principales parámetros de validez diagnóstica acompañados de la estimación del IC del 95%. (fig.11).

Bases para la sensibilidad y especificidad del GC.

GOLD STANDARD				
PRUEBA GC ▼ ▼	DRA (+)	DRA (-)	TOTAL	
GC (+)	3	2	5	GC (+)
GC (-)	0	15	15	GC (-)
TOTAL	3 METASTASICOS	17 NO METASTASICOS	20	PACIENTES

Figura 11. Bases para sensibilidad y especificidad del GC

Identificación del ganglio centinela

- En 20 de 22 pacientes se visualizó intraoperatoriamente al menos un ganglio centinela. (ver fig.12)
- En la población estudiada el porcentaje de identificación del GC fue 90.9%, siendo en el grupo de pacientes con axila negativa.
- El número medio de GC identificados en la cirugía fue de 1.9 (desviación típica 0.8) con un mínimo de 1 y un máximo de 4 adenopatías. En 3 pacientes se identificó 1 único GC (13.6%), 2 GC en 6 pacientes (27.27%), 3 GC en 3 pacientes

(13.6%) y 4 GC en 2 pacientes (9.09%). El tamaño del GC oscilo entre 3mm y 2cm.

- En 2 pacientes no hubo identificación de GC. (ver fig.12 a 14).

Identificación del ganglio centinela: 22 pacientes.



Figura 12. Identificación del ganglio centinela: 22 pacientes.

Identificación del ganglio centinela: 20 pacientes.



Figura 13. Identificación del ganglio centinela: 20 pacientes

Identificación del ganglio centinela: Pacientes sin identificar.

Pacientes sin identificar GC: 2

- Fueron de los primeros casos
- Obesidad en las 2 (IMC >30)
- Tiempo aprox. 7 y 9 min
- En las 2 pacientes la DRA fueron negativas
- No se incluyen en grupo de estudio, pero si para determinar sensibilidad de detección de GC.

Figura 14. Identificación del ganglio centinela: Pacientes sin identificar

Resultado anatomopatológico del ganglio centinela

Para el análisis intraoperatorio del GC en las primeras 10 pacientes se realizaron cortes por congelación y en las 10 restantes se determinó que se llevará piezas a estudio definitivo. En los casos estudiados con cortes por congelación se completo el estudio definitivo del GC con tinción de H-E e inmunohistoquímica con anticuerpos anticitoqueratinas (ver tabla 12).

Los resultados del estudio anatomopatológico del GC fueron los siguientes:

- De los pacientes de la primera mitad del estudio se identificaron 17 GCs negativos y de la segunda mitad 11 GCs también negativos
- De los GCs positivos se encontraron en la primera mitad un paciente con un GC positivo con macrometástasis y de la segunda mitad en 4 pacientes con 9 GCs de los cuales 5 fueron positivos éstos con macrometástasis y 1 GC con micrometástasis (ver fig.16 y 17).
- No hubo GC con células aisladas (ver tabla 11).
- En 15 pacientes se consideró el resultado anatomopatológico de GC negativo con 28 GCs identificados (ver tabla 12).
- El GC tuvo un resultado patológico positivo en 5 pacientes (6 con macrometástasis y 1 con micrometástasis). De ellas en 4 hubo un solo GC positivo y en un caso hubo 3 GC positivos.
- De las 5 pacientes con GC positivos en 4 fue GC positivo único (80%)
De los pacientes con GC positivos 3/5 tuvieron afección a ganglios axilares 2 pacientes con afección a 3 ganglios axilares y un paciente con afección a 10 ganglios axilares (ver tabla 11).

Análisis estadístico

Variables clínico patológicas

- El porcentaje de identificación del GC fue significativamente menor en las mujeres con sobrepeso y obesidad (IMC >30) en comparación con las mujeres con IMC<30,
- En el resto de las variables estudiadas no existieron diferencias estadísticamente significativas en la identificación del GC: edad (mayor o menor de 60 años) estado menopáusico (premenopáusica o postmenopáusica), tamaño del tumor primario al diagnóstico (T1-T2 o T3) o localización del tumor en mama (CSE u otros cuadrantes), tipo histológico de tumor (carcinoma ductal infiltrante u otros tipos), (Ver tabla 10)

Análisis estadístico: Variables clínico patológicas.



Figura 15. Análisis estadístico: variables clínico patológicas

Variables clínico patológicas: número de GC's identificados.

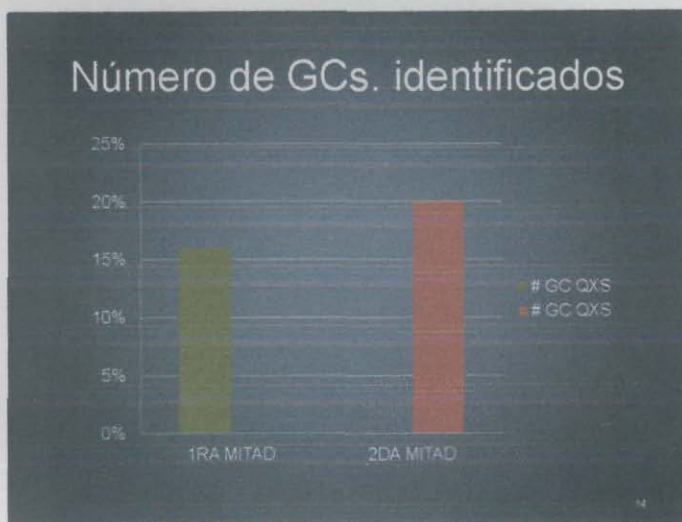


Figura 16. Variables clínico patológicas: número de GC's identificados.

Distribución de los GC's.



Figura 17. Distribución de los GC's.

Distribución en niveles axilares de BERG de la localización de GC.

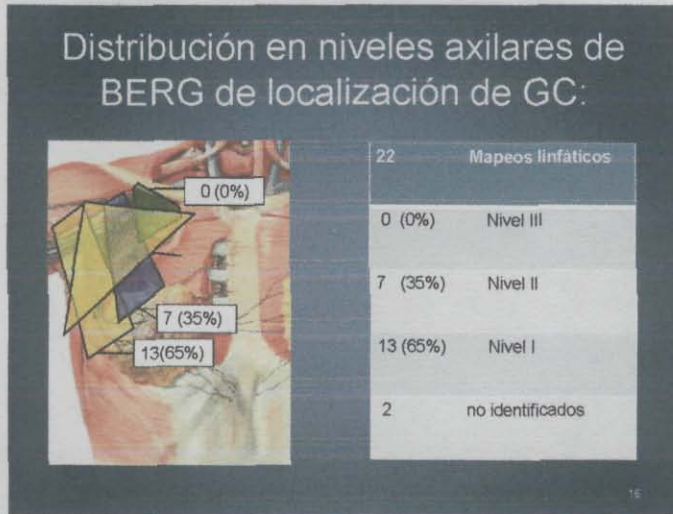


Figura 18. Distribución en niveles axilares de BERG de localización de GC.

Pacientes con GC (+)

Pacientes con GC(+):

PACS.	EDA D	LADO DE MAM A	CU AD	TNM	QX /	MIN de QX	E I H	GC (CL/P) 1 6 2	GC (+) Mets.	GC (-) Met s
1.- ESMC	69	IZQ.	CS E	T1C	CC	150	1	3/1 1	1 Macro	0
2.- MBT	41	IZQ.	CS E	T2	MR M	75	1	3/3 1Y2	1 Macro	2
3.- GVMC	80	IZQ.	CS E	T1C	CC	120	1	3/3 1Y2	1 Macro	0
4.- BMBO	25	IZQ.	ILS	T2	CC	180	1	2/2 2	1 Micro	1
5.- HDMI	55	DER.	CS E	T1C	MR M	90	2	3/1 1	1 Macro	1

Archivo Clínico. CMN HAE IMSS Puebla

Tabla 11. Pacientes con GC (+).

Análisis de CG (+) y DRA (+)

ANALISIS DE GC (+) y DRA(+)	
NO. DE AXILAS (DRA) +	3
No. De ganglios linfáticos GC+DRA	$15 + 11 + 11 = 37$
No. De GCs.	$3 + 3 + 1 = 7$
Tumor positivo	$11 + 6 + 3 = 20$
No. De No GCs.	0
Tumor positivo	0

Archivo Clínico CMN HAE IMSS Puebla
23

Tabla 12. Análisis de GC (+) y DRA (+).

Resultados

Resultados:	
Fueron 22 mapeos linfáticos en 22 mujeres	
Identificando GC en 20 distribuidos en :	
1.-	15 (75%) con GC (-) y DRA (-)
2.-	3 (15%) con GC(+) y DRA (+)
3.-	2 (10%) con GC (+) y DRA (-)

Archivo Clínico CMN HAE IMSS Puebla

Figura 19. Resultados.

"TABLA DE BASES" para la sensibilidad y especificidad del GC.

"BASES " para sensibilidad y especificidad del GC				
GOLD STANDARD				
PRUEBA GC ▼ ▼	DRA (+)	DRA (-)	TOTAL	
GC (+)	3	2	5	GC (+)
GC (-)	0	15	15	GC (-)
TOTAL	3	17 NO METASTASICOS	20	PACIENTES

Tabla 13. "BASES" para sensibilidad y especificidad del GC.

12 DISCUSIÓN

En la última década un cambio importante en las prácticas diagnósticas y terapéuticas del cáncer de mama. En la actualidad la tendencia dominante es la combinación de la cirugía menos agresiva con tratamientos complementarios, sistémicos y locorregionales, que parecen no ir en detrimento de la supervivencia libre de enfermedad y procuran unos resultados más tolerables para las pacientes (11).

A pesar de la actitud reduccionista que dentro de este contexto se ha ido inculcando en el acto quirúrgico, la cirugía de la mama debe aun preservar sus 2 grandes objetivos: contribuir al control locorregional de la enfermedad y ayudar al correcto estadiaje de la misma en lo que concierne a la información sobre características del tumor y el estado de invasión linfática axilar (10-13).

En lo que respecta al tratamiento sistémico, la principal indicación ha evolucionado con el tiempo, en el cáncer de mama etapas I y II se ha sugerido a nivel internacional que como mejor estadificación y factor pronóstico es el estado ganglionar axilar y teniendo como herramienta la técnica de detección selectiva del ganglio centinela se ve un beneficio marcado en la morbilidad de las pacientes sometidas a este procedimiento comparadas con las que se les realiza la disección radical de la axila (11-12).

En la actualidad el tratamiento quirúrgico de los ganglios linfáticos axilares en el cáncer de mama es un tema polémico. La técnica del ganglio centinela brinda una oportunidad en el tratamiento conservador del cáncer de mama, constituyendo el procedimiento de elección frente a la linfadenectomía axilar en la estadificación ganglionar en estadios iniciales de la enfermedad. En relación con biopsia selectiva del GC aunque inicialmente se considero como sugerencia con la técnica que se tenga disponible en cuanto a infraestructura que puede contar según la unidad con solo colorante o con medicina nuclear y realizar técnica bimodal que es la sugerida por la literatura internacional. En el consenso mexicano de Colima 2013 puntualizan que debe ser considerado como técnica

valida solo la aplicación del colorante en una curva de aprendizaje minima de 20 pacientes(11), por lo que ajustando en nuestro medio y unidad los recursos adaptamos el inicio de nuestra validación con los primeros casos aquí descritos y demostrar que en la curva de aprendizaje se cuenta con la infraestructura que respalda dominio de la técnica y que se puede realizar como un procedimiento eficaz y seguro para seguir llevando a cabo la aplicación en su población,

Aspectos técnicos, validez diagnóstica y variables, clinicopatologicas relacionadas con la de colorante azul patente.

Existen muchas variantes en la práctica de biopsia del GC lo cual indica que probablemente no existe "técnica perfecta o única que agrupe todas". Las ventajas o inconvenientes de unas u otras se ha discutido extensamente en la literatura y numerosos foros científicos, dando pie a interminables controversias (11).

Aspectos técnicos

Radiofarmaco que se recomienda más frecuentemente es el nanocoloide de albúmina humana marcado con Tc 99 (nanocoll). En México es el radiotrazador más usado en los centros médicos de concentración principalmente en el Distrito Federal ya sea como único trazador o de manera combinada (80%) o según la unidad médica adaptado con otros radiofármacos más económicos como es nuestro caso. En general la albúmina humana coloidal presenta propiedades físicas adecuadas que permiten la obtención de buenas imágenes del sistema linfático lo que ha extendido su uso para la realización de linfogamagrafías, que se ha iniciado a realizar en nuestra unidad.

El comprotamiento de los coloides inyectados por vía intersticial es dependiente de su tamaño. Las partículas con un diámetro del orden de nm podrán atravesar los capilares sanguíneos y acceder a la circulación sistémica. Las partículas de diámetro superior (de orden de decenas de nm) atravesaran los capilares linfáticosy finalmente las de tamaño

del orden de centenas de nm, permanecerán largo tiempo retenidas en el lugar donde han sido administradas (espacio intersticial).

Según el fabricante el azul patente es hidrosoluble, lipofilo, que tiene un tamaño de partícula de entre 50 y 80 nm y al menos el 95% de las partículas coloidales tienen un diámetro menor o igual a 80 nm. De manera más precisa se reporta que el 95 % de las partículas tienen un diámetro menor de 16, con un tamaño medio alrededor de los 8nm. Es conocido el hecho de que el tamaño de la partícula colorante no es el ideal pues debería procurarse uno de partícula un poco mayor. Un acuerdo general establece que para una óptima ubicación de GC el compromiso entre la rapidez y el tamaño debe variar entre 50 y 200nm, consiguiéndose así un compromiso entre la rapidez del drenaje linfático y una retención adecuada del radiotrazador en el GC.

En la literatura científica se usan multiples radiofármacos para la localización del GC en pacientes en etapas tempranas del cáncer de mama y ninguno de ellos muestra ventajas dominantes para la realización de la técnica. El tamaño de la partícula, la disponibilidad geográfica, los criterios personales o la experiencia con algunos de estos trazadores son los principales factores que deciden la elección del radiotrazador a emplear por cada grupo de trabajo.

Dosis y vía de administración

La elección de la vía de administración , superficial o profunda, dependerá de las necesidades planteadas en los comités o unidades de mama de cada Hospital. Los grupos que utilizan las vías superficiales obogan por su facilidad y por el limitado impacto clínico que representa el porcentaje de GC extraaxilares. La técnica de inyección profunda debe utilizarse cuando además, quiera realizarse una estadificación de la cadena de la mamaria interna o se plantee su identificación de forma sistemática.

En nuestros pacientes usamos la técnica combinada de aplicación del colorante en el plexo subareolar y peritumoral en el caso de pacientes que fueron diagnosticadas por biopsias previas a la realización de biopsia de GC. Realizando en nuestro trabajo la aplicación del colorante a 10-15 minutos previos de la búsqueda intraoperatoria de GC, se llevó a cabo con 2 ml de colorante por encontrar que la mayoría de las pacientes cursaban con un sobrepeso que dificulta el mapeo linfático.(ver fig 14)

Validez diagnóstica

Los principales parámetros técnicos a considerar en el proceso de validación de biopsia de GC son el proceso de identificación del GC y la tasa de falsos negativos.

Identificación del ganglio centinela

Se reporta que son varios factores que se encuentran en relación directa con la identificación del GC, en nuestro grupo de pacientes de 22 a las que se realizó la técnica y se localizo intraoperatoriamente en 20 pacientes minimo un GC con un índice de detección del 90.9% que es similar a los reportado en la literatura mundial, independiente de la técnica realizada en las revisiones sistematicas se encontró que era a parte un nivel de identificación útil y para validar un porcentaje de detección arriba de 90% mundialmente y lo retoma el consenso de mama mexicano de Colima 2013. De este modo los estudios que utilizan técnica combinada presentan un porcentaje de identificación del 92% (IC del 95%; 86-95%) , los que solo usa radiosiotopos del 95% (IC 95%; 91-97%) y los que solo emplean colorantes del 93% (IC 95%; 80-98%) (11-14).

Nuestro resultado es adecuado para validar la técnica con el 90.9% obtenido en nuestro proceso de validación de la técnica de biopsia selectiva de GC, es similar a los obtenidos en las revisiones sistematicas de BSGC en pacientes con cáncer de mama en estadios precoces. en los 69 articulos con 8059 pacientes incluidos en el metaanálisis de Kim y col. el valor medio del porcentaje de identificación del GC es de 89% (IC del 95%: 86,0-

96%.0 mediana 92.5%) con un rango entre 41% y 100%. En nuestra experiencia en las pacientes con cáncer de mama en etapas tempranas el porcentaje de identificación del GC fue de 90.9%.

En nuestro país es sabido que se lleva a cabo la técnica de BSGC en el Distrito Federal en donde se encuentran concentrados los centros médicos de las instituciones de IMSS, ISSSTE, Hospital General de México, Instituto Nacional de Cancerología de los que se tienen reportados los resultados de sus procesos de validación por arriba del 90% de detección del ganglio centinela.

Tasas de falsos negativos

En la literatura científica existen diferentes definiciones de falsos negativos (FN) de la BSGC, que dependen de que consideremos como GC, asumiendo que el uso de unas u otras tienen implicaciones en la determinación de la tasa de FN. En los estudios de validación se identifica como GC al ganglio teñido de azul o marcado por el radiofármaco que es extirpado en la cirugía. Desde un punto de vista más práctico, se pueden considerar también como GC a otros ganglios sospechosos identificados durante el acto quirúrgico, como por ejemplo los ganglios palpables. Recientemente durante el seguimiento de las pacientes con cáncer de mama, también se tiende a interpretar como FN de la BSGC a aquellos casos que desarrollan recurrencia axilar (12-16).

En este estudio se consideró un procedimiento como FN cuando existe infiltración metastásica en uno o más ganglios de DRA en ausencia de afectación neoplásica en el o los GC identificados. Se ha seguido el diseño habitual de los estudios de validación (selección de las pacientes, BSGC de seguida de DRA, comparación de hallazgos tras el análisis anatomopatológico), con el objetivo de buscar los casos en los que se podría evitar una linfadenectomía axilar (11).

13 CONCLUSIONES

- En las pacientes incluidas en el estudio del mapeo linfático y técnica de GC con colorante azul patente con técnica de aplicación periareolar es un procedimiento reproducible, que cumple los criterios operativos esenciales para implementar en nuestra unidad acorde a los lineamientos en cáncer de mama basados en el Consenso de Mexicano de Colima 2013.
- Obteniendo resultados dentro de los parámetros establecidos en la literatura (10-17) en el proceso de validación de técnica de GC (tasa de identificación de GC mayor de 90% y tasa de falsos negativos = o menor a 5%):
 - a) Identificación de GC 90.9% como eficacia de la técnica
 - b) Tasa de falsos negativos de 0%
 - c) La concordancia de resultado histopatológico de GC y DRA predijeron correctamente el estado ganglionar axilar y adecuada estadificación de cáncer de mama.
- Las características clínicas de las pacientes, los aspectos técnicos de la identificación de GC y la relación con los parámetros de validez diagnóstica:
 - a) El estado ganglionar en el momento del diagnóstico es la variable clínica de mayor importancia para identificación de GC, un resultado confiable, que permitió definir la concordancia clínica y patológica. Con el dominio de la técnica el equipo quirúrgico fundamenta superar la curva de aprendizaje y su concordancia con los resultados. En la segunda mitad del estudio se vió mayor número de GC y número de ganglios disecados en DRA. No hubo pacientes en las que no se identificara GC como sucedió en 2 pacientes en la primera mitad del estudio
 - b) La obesidad es un factor que puede dificultar la detección de GC en el transoperatorio, las mujeres con IMC >30 se debe contemplar en la planeación quirúrgica.
- Al analizar la relación del reporte histopatológico de GC y DRA

a) El GC fue el único ganglio afectado en la axila en 60% de las enfermas con GC positivo a metástasis.

b) Ninguna paciente con micrometástasis presentó enfermedad axilar

c) El 60% de las pacientes con macrometástasis en GC presentaron enfermedad metastásica axilar del total de GC metastásicos.

- El mapeo linfático y la identificación del GC con colorante azul patente fueron realizadas correctamente.
- La sensibilidad para detección de GC y falsos negativos son adecuados y en el rango que las guías nacionales e internacionales indican, para su aplicación como método diagnóstico de metástasis axilares en cáncer de mama en etapas tempranas I y II.

Se comprueba en el proceso de validación, que la biopsia selectiva de GC es un método diagnóstico seguro y eficaz, en la evaluación diagnóstica y terapéutica de DRA en las pacientes de Cáncer de mama etapas I y II.

14 BIBLIOGRAFÍA

1. Knut Haeger. The illustrated history of surgery. Ed. Raices, S.A. Madrid 1993 pag. 82-335
2. A. Die Goyanes. Breve relato de la evolución histórica del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama. Cirugía Española. Julio 1993; 54:1:61-68.
3. Jesús Cardenas, Aura Eros, Eduardo Maafs, Adela Poitevin. Consenso Nacional Sobre Diagnóstico y Tratamiento de Cáncer Mamario, Colima 2011; pag 39-40.
4. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology. 9th Edición 2011; Chapter 43; 1630-1632
5. Sarin R, Ravishankar U, et al. Sentinel Node Biopsy and Lymphatic Mapping of Patients with Early Stage Breast Cancer. Apollo Medicine 2008; 5:200-203.
6. Veronesi U, Galimberti V, et al. Sentinel Node Biopsy in Breast Cancer: early results in 953 patients with negative sentinel node biopsy and no axillary dissection. Eur J Cancer 2005; 41:231-237.
7. White V, Harvey J, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in Early Breast Cancer Surgery Working with the Risks of Vital Blue Dye to Reap the Benefits. EJSO 2011; 37:101-108.
8. Krynyckiy BR, Zhang ZY, Kim CK, Lipszyc H, Moaci K, Machac J. Effect of high specific-activity sulfur colloid preparations on sentinel node count rates. Clin Nucl Med. 2002; 27:92-95
9. Burton DA, Cashman JN. Allergic reaction to nanocolloid during lymphoscintigraphy for sentinel lymph node biopsy. Br Anaesth 2003; 90:105
10. Chicken DW, Mansouri R, Ell PJ, Keshtgar MR. Allergy to technetium-labelled nanocolloidal albumin for sentinel node identification. Ann R Coll Surg Eng 2007; 89:W12-13

11. Cardenas-Sanchez J, Borgallo-Rocha E, Erazo-Valle A, Maafs-Molina E, Potevin-Charcon A, Coordinadores. Consenso Mexicano sobre diagnostico y tratamiento del Cáncer mamario. 5ta ed. Colima, México: Elsevier; 2013:43-54.
12. Giuliano A. Kirgan D. Guenther M. Morton D. Lymphatic Mapping and Sentinel Lymphadenectomy for Breast Cancer. *A of Surgery* 1994;220:391-401
13. Martin R. Chagpar A. Scoggins Ch. Edwards M. Clinicopathologic Factors Associated with False-Negative Sentinel Lymph-Node Biopsy in Breast Cancer. *A of Surgery* 2005;241: 1005-1015
14. Krag D. Anderson S. Julian T. Sentinel-Lymph-Node resection compared with convencional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:927-933
15. Giuliano A. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial *JAMA*. 2011;305:569-575
16. Lucci A. McCall L. Beitsch P. Whitworth D. Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American college of surgeons oncology group Trial 20011. *J of Clin Oncol* 25:3657-3663
17. Veronesi U, Galimberti V, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy as an Indicator for Axillary Dissection Early Breast Cancer. *Eur J Cancer* 2001;37:454-458.
18. Smillie T, Hayashi A, et al. Evaluation of Feasibility and Accuracy of Sentinel Node Biopsy in Early Breast Cancer. *Am J Surg* 2001;181:427– 430.
19. Whishart G. Loh S. Jones L. A feasibility study (ICG-10) of indocyanine green (ICG) fluorescence mapping for sentinel lymph node detection in early breast cancer *EJSO* 2012;38:651-656.
20. Vidal-Sicart S, Valdes-Olmos R. Sentinel node mapping of breast cancer: Current situation. *J oncol* 2012;2012:361341.

[illegible]